

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik mit Friedrich-Baur-Institut  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Professor Dr. med. Marianne Dieterich

Untersuchung kortikaler Aktivierungen  
in der funktionellen Kernspintomographie  
während galvanischer vestibulärer Stimulation

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Robert Schmidt  
aus Leipzig

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatlerin: Prof. Dr. Marianne Dieterich

Mitberichterstatte: PD Dr. Janusch Blautzik

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiterinnen: Prof. Dr. med. Sandra Becker-Bense  
Dr. med. Carolin Anna Maria Cyran

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>5</b>
1.1	Physiologie und Pathophysiologie des vestibulären Systems .....	5
1.2	Magnetresonanztomographie .....	8
1.3	Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) .....	10
1.3.1	Der BOLD-Kontrast .....	11
1.3.2	Block und Event-related Design bei galvanisch vestibulärer Stimulation (GVS).....	14
1.3.3	Statistische Auswertung von fMRT-Daten .....	15
1.3.4	Statistische Analyse .....	19
1.4	Galvanische Stimulation des vestibulären Systems .....	21
1.5	Das zentral-vestibuläre System in der funktionellen Bildgebung .....	25
1.5.1	GVS in der funktionellen Bildgebung .....	26
1.5.2	Magnetvestibuläre Stimulation.....	27
1.6	Zusammenfassung, Fragestellung und Zielsetzung .....	28
<b>2</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>30</b>
2.1	Probanden .....	30
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
2.1.2	Probandeninformationen und Einwilligungserklärung .....	31
2.2	Technischer Aufbau der galvanischen Stimulation im MRT .....	31
2.3	Versuchsvorbereitung der Probanden .....	35
2.4	MRT-Messung .....	36
2.5	Stimulationsparadigma in der fMRT .....	37
2.6	Auswertung der fMRT-Daten .....	39
2.6.1	Preprocessing .....	39
2.6.2	Statistische Auswertung .....	39
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
3.1	Stimulationskonditionen ohne signifikante Effekte.....	42
3.2	Stimulationskonditionen mit signifikanten Anschalteffekten .....	42
3.2.1	Gesamtheit aller Anschalteffekte .....	42
3.2.2	Bilaterale GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid .....	43
3.2.3	Bilaterale GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid .....	44
3.2.4	Unilaterale GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid.....	45
3.2.5	Unilaterale GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid .....	46

3.3	Vergleichende Betrachtungen .....	47
3.3.1	Überlappende Darstellung sämtlicher korrigierter Anschalteffekte .....	48
3.3.2	Überlappende Darstellung sämtlicher nicht-korrigierter Anschalteffekte .....	49
3.3.3	Gespiegelte Darstellung nicht-korrigierter bilateraler und unilateraler Anschalteffekte über den Kathoden .....	50
3.3.4	Gespiegelte Darstellung nicht-korrigierter unilateraler Anschalteffekte über den Anoden .....	51
3.4	Untersuchung des Einflusses der magnetvestibulären Stimulation durch ERA und rfxplot ...	52
3.4.1	Zeitlicher Ablauf sämtlicher Anschalteffekte der GVS .....	52
3.4.2	Zeitlicher Ablauf der Anschalteffekte bei uni – und bilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem linken Mastoid .....	54
3.4.3	Zeitlicher Ablauf der Anschalteffekte bei uni – und bilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem rechten Mastoid .....	54
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>55</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>77</b>
9.1	Tabelle .....	77
9.2	Checkliste zur fMRT-Untersuchung .....	80
9.3	Untersuchungsbogen zur Händigkeit.....	81
9.4	Untersuchungsprotokoll GVS in der fMRT .....	82
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>83</b>
<b>11</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>84</b>

# 1 Einleitung

Das vestibuläre System zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts gehört zu den komplexesten Systemen des menschlichen Körpers und besitzt eine hohe klinische Bedeutung [1]. Oftmals sind es Funktionsstörungen des Gleichgewichtssystems in Form von Schwindel, Gang – und Augenbewegungsstörungen, die eine relevante Alltagseinschränkung und somit einen großen Leidensdruck bei Patienten erzeugen. Es werden beispielsweise Beschwerden angegeben, die einem Gefühl gleichkommen, den Boden unter den Füßen zu verlieren. Gerade im Hinblick auf unsere alternde Gesellschaft spielen Erkrankungen des vestibulären Systems eine große Rolle [2]. Unser Verständnis der Verarbeitung vestibulärer Stimuli im menschlichen Gehirn ist bislang noch unzureichend. So stammt ein bedeutsamer Teil unseres Wissens bezüglich zentralvestibulärer Hirnregionen und Verbindungen beim Menschen aus Analogieschlüssen zu tierexperimentellen Studien [3, 4].

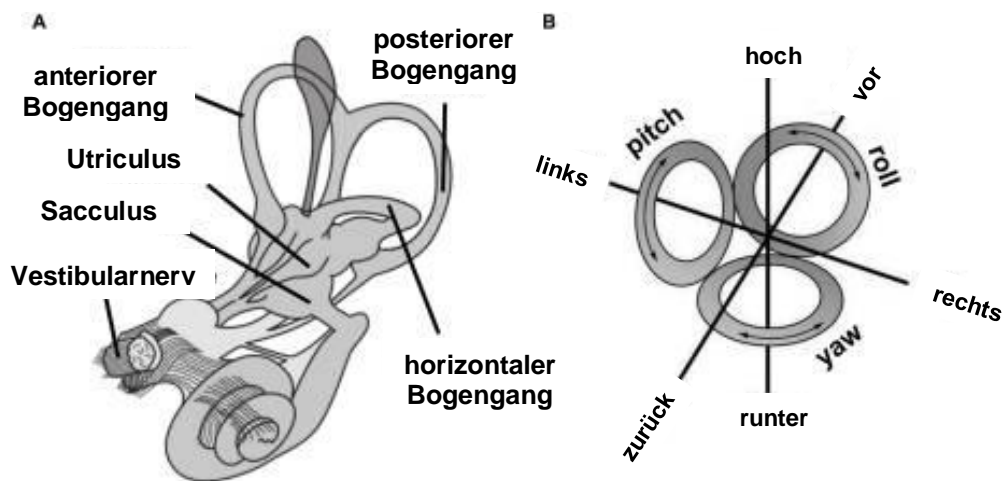
Erst mit der Einführung von Hirnaktivierungsstudien, wie PET und fMRT, war es möglich die Repräsentationszentren des vestibulären Systems und deren Vernetzung im menschlichen Gehirn zu identifizieren und Einblicke in deren Interaktion untereinander sowie mit den verschiedenen anderen sensorischen Systemen (somatosensorisch, visuell, akustisch) zu gewinnen [5-7]. Ein besseres Verständnis der Funktionsweise des Gleichgewichtssystems beim Menschen und die direkte Umsetzung der Erkenntnisse in die klinische Praxis sollen der Verbesserung der Patientenversorgung dienen.

## 1.1 Physiologie und Pathophysiologie des vestibulären Systems

Der menschliche Körper benötigt für die Aufrechterhaltung von Gleichgewicht und Raumorientierung eine zentrale Integration verschiedener sensorischer Informationen. Als Quellen dienen Informationen über die propriozeptive Sensibilität aus den peripheren Nerven und dem Rückenmark, visuelle Informationen aus dem Sehsystem sowie Gleichgewichtsinformationen aus dem vestibulären System [8].

Im Folgenden wird der Aufbau, die Funktionsweise und die Bedeutung des Gleichgewichtssystems vom peripheren Anteil im Innenohr über Verbindungen bis hin zu den verarbeitenden Hirnregionen näher beschrieben.

Die peripheren Gleichgewichtsorgane liegen beidseits neben der Cochlea (Hörorgan) im Felsenbein - einem Teil des Schläfenbeinknochens des Schädels. Diese bestehen wiederum aus zwei Otholithenorganen (Sacculus und Utriculus), die senkrecht aufeinander stehen und vorwiegend horizontale und vertikale lineare Translationsbeschleunigungen erfassen, sowie aus drei Bogengängen (anteriörer, posteriorer, horizontaler), welche in drei senkrecht aufeinander stehenden Ebenen angeordnet sind und Drehbeschleunigungen detektieren (s. Abbildung 1) [9].



**Abbildung 1:** (A) Die Vestibularorgane des Innenohrs bestehen aus den beiden Makulaorganen (Utriculus und Sacculus), welche senkrecht aufeinander stehen und Linearbeschleunigungen detektieren sowie aus den drei Bogengängen (anteriörer, posteriorer und horizontaler Bogengang), welche Rotationsbewegungen detektieren. Der Vestibularnerv leitet deren Signale in das zentrale vestibuläre System weiter. (B) Das vestibuläre System hat drei Hauptarbeitsebenen, die den dreidimensionalen Raum für das vestibuläre und okulomotorische System repräsentieren: horizontale Kopfrotation um die vertikale Z-Achse („yaw“), Kopfreklination und Beugung um die horizontale Y-Achse („pitch“) und seitliche Kopfneigung um die horizontale X-Achse („roll“)[10]. Abbildung modifiziert in Anlehnung an [9].

Die Rezeptorzellen sind Haarzellen, deren adäquater Reiz eine Auslenkung der in eine gallertige Membran ragenden Stereociliae ist, was eine erhöhte Entladungsrate in afferenten (nach zentral ziehenden) Nervenfasern bewirkt [11]. Im Bereich der Bogengänge sorgt die Trägheit dieser Flüssigkeit dafür, dass sie gegen die Cupula gedrückt wird und eine Auslenkung der Haarzellen induziert wird. Als Nervus vestibularis ziehen die vestibulären Afferenzen des VIII. Hirnnerven vom peripheren Vestibularorgan zum Vestibulariskerngebiet in der Medulla oblongata im kaudalen

Hirnstamm, das eine Art Relay-Station darstellt. In den Vestibulariskernen enden neben vestibulären auch visuelle und somatosensorische Afferenzen sowie regulatorische Eingänge aus dem Kleinhirn [11]. Ausgehend von dieser ersten multisensorischen Konvergenz verlaufen aufsteigende vestibuläre Bahnverbindungen bilateral durch den Hirnstamm und über den Thalamus zu spezifischen vestibulären Kortexarealen für die Wahrnehmung von Lage und Bewegung. Ein Drei-Neuronen-Reflexbogen, der sog. vestibulookuläre Reflex (VOR), verbindet die Gleichgewichtsorgane mit den Augenmuskelnkernen im Hirnstamm und stellt die Blickstabilisation während Bewegungen sicher. Vestibulo-spinale Verbindungen gewährleisten eine adäquate Haltungsregulation [10].

Kernstruktur des multisensorischen vestibulären kortikalen Netzwerks ist das menschliche Homolog des sogenannten parieto-insulären vestibulären Kortex (PIVC) im Gehirn von Makaken, das in der hinteren Insel und angrenzenden retroinsulären Arealen liegt [12, 13]. Dabei handelt es sich um ein multisensorisches Areal, in das nicht nur vestibuläre, sondern auch sensorische und visuelle Informationen eingehen [13-15]. Die afferenten vestibulären Bahnen, die von den Vestibulariskernen zum ipsi- und kontralateralen Inselkortex ziehen, bilden bilaterale funktionelle und strukturelle Verbindungen [16, 17]. Mittels Konnektivitätsmessungen in der MRT wurden bislang fünf separate aufsteigende Bahnverläufe identifiziert [16]. Drei davon verlaufen ipsilateral, davon zwei durch posterolaterale und paramediane thalamische Subkerne. Die dritte Bahn umgeht den Thalamus und steuert direkt den kaudalen Inselkortex an. Zwei weitere Afferenzen kreuzen auf Hirnstammebene und verlaufen dann durch den posterolateralen Thalamus [16]. Die PIVC-Regionen beider Hemisphären sind wiederum durch kreuzende Bahnen über das Corpus callosum verbunden [16, 18]. Die bilateralen aufsteigenden Nervenbahnen kreuzen also dreimal auf Hirnstammniveau und einmal im Kortex [7]. Diese komplexen bilateralen neuronalen Schaltkreise dienen der Gleichgewichtserhaltung, Steuerung von Augenbewegungen, der Motorik und der bewussten Empfindung der Kopfstellung und Körperposition im Raum sowie innerhalb des Gravitationsfeldes [8, 11, 19, 20]. Nicht zuletzt münden diese Sinnesqualitäten in höhere kognitive Leistungen wie die räumliche Orientierung, Navigation und Erinnerung und sind somit ein zentraler Bestandteil der menschlichen Integrität [9, 21-25].

Störungen in diesem multisensorischen System können subjektive Symptome wie Schwindel und Gleichgewichtsstörungen, Augenbewegungsstörungen (z.B. Nystagmus) sowie Gangabweichen und Falltendenzen auslösen und sind damit von hoher klinischer Relevanz [8]. Die Entstehung des Symptoms Schwindel erklärt man durch intersensorische Wahrnehmungskongruenzen („mismatch“) zwischen somatosensorischem, vestibulärem und visuellem System [10, 26, 27]. Auch kann es im Rahmen dieser sogenannten „Mismatch-Theorie“ zu einem Informationskonflikt zwischen erwarteter und tatsächlicher Sinnesreizung kommen [10].

## 1.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein bildgebendes Untersuchungsverfahren, welches unter Verwendung sehr starker statischer Magnetfelder sowie elektromagnetischer Wechselfelder ohne ionisierende Strahlung auskommt und mit einer äußerst guten Gewebedifferenzierung eine Vielzahl diagnostischer sowie wissenschaftlicher Möglichkeiten bietet [28, 29].

Die Bildentstehung in der Magnetresonanztomographie basiert im Wesentlichen auf dem physikalischen Prinzip der Magnetresonanz. Dieses Phänomen wiederum beruht auf den magnetischen Eigenschaften von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Für die Bildgebung in Form von Schnittbildern im medizinischen Bereich sind die im menschlichen Körper am häufigsten vorkommenden und in der MRT sehr sensitiven positiv geladenen Wasserstoffkerne ( $H^+$ ) am bedeutendsten [29-31]. Diese Protonen besitzen, genau wie andere Protonen auch, einen gewissen Eigendrehimpuls, den man auch Kernspin nennt. Die positive Ladung rotiert also mit einer bestimmten Geschwindigkeit um die eigene Achse und erzeugt damit ein magnetisches Dipolmoment. Wenn nun von außen ein starkes Magnetfeld angelegt wird, richten sich die zuvor im Körper ungeordnet vorliegenden Protonen (magnetischen Dipole) bevorzugt parallel entlang der Feldlinien dieses neuen Magnetfeldes aus. Diesen Vorgang nennt man Paramagnetismus. Es entsteht eine messbare Gesamtmagnetisierung ( $M$ ) in Längsrichtung, bei der die Protonen von der Hauptmagnetisierungsachse in konstantem Winkel zum äußeren Magnetfeld ausgelenkt werden und in einer sogenannten Präzessionsbewegung - einer Art



Kreiselbewegung - um diese Achse rotieren. Die spezifische Frequenz, mit der sich die Protonen so drehen wird Präzessionsfrequenz genannt und ist abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes [29].

Das Vorhandensein dieser Präzessionsfrequenz ist die Grundlage für die weiteren Abläufe hin zur Bilderzeugung. Wenn für sehr kurze Zeit ein Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) in das bestehende Hauptmagnetfeld eingestrahlt wird und die gleiche Frequenz wie die Präzessionsfrequenz aufweist, kommt das Prinzip der Resonanz, also gegenseitiger Schwingungsverstärkung, zum Tragen. Dabei werden einige der in paralleler Ausrichtung kreisenden Protonen angeregt, in den energetisch höheren antiparallelen Zustand überführt und zusätzlich in ihrer Kreiselbewegung um die Hauptmagnetfeldachse synchronisiert, wodurch sich auch die Richtung der Hauptmagnetisierung kurzzeitig ändert. Sobald allerdings der Hochfrequenzimpuls endet, nimmt die Hauptmagnetisierung wieder ihre ursprüngliche Längsrichtung ein und alle Protonen fallen in die energetisch niedrigere parallele Ausrichtung zurück, was als Relaxation bezeichnet wird.

Dieser Umstand hat den Effekt, dass die Protonen in ihrer Rückbewegung nach der Anregung Energie abgeben, indem sie registrierbare Schwingungen in Form von Radiowellen aussenden, die mit Hilfe von im Bereich des Untersuchungsgebietes platzierten Empfangsspulen laut Ortsinformation detektiert sowie dekodiert werden und als Signale für die Berechnung zwei – oder dreidimensionaler Schichtbilder in axialer, sagittaler und koronarer Schnittebene verwendet werden können [29]. Es muss dabei zwischen verschiedenen Relaxationsvorgängen bezüglich der räumlichen Ebene und der Zeitkomponente differenziert werden, die je nach Gewebeart sehr unterschiedlich sein können und somit aber auch für die Entstehung eines Bildkontrastes maßgeblich sind. Man spricht dann von unterschiedlicher Signalintensität und kann die zu Grunde liegende Vielzahl verschiedener Relaxationskomponenten in sogenannten MRT-Sequenzen gewichten und je nach Art der gewünschten Darstellung auswählen und anwenden. Das Signal kann also so gewichtet werden, dass es entweder festes Gewebe, wasserhaltige Flüssigkeitsansammlungen oder den Blutfluss genauer darstellt.

Wichtige Parameter zur Interpretation von MRT-Bildern in Bezug auf die Gewichtung und Signalintensität sind die Zeitkonstanten  $T_1$  und  $T_2$ . Die Zeitkonstante  $T_1$  ist von der Dauer der Längsrelaxation unter Zunahme der longitudinalen Komponente entlang der

Hauptmagnetisierungsachse abhängig. Die Zeitkonstante  $T_2$  gibt wiederum die Dauer der Querrelaxation unter Abnahme der transversalen Magnetisierungskomponente bei Desynchronisierung der Präzessionsbewegung wieder [29]. In  $T_1$ -gewichteten Sequenzen erscheinen beispielsweise Flüssigkeiten signalarm d.h. hypointens, wohingegen diese in  $T_2$ -gewichteten Sequenzen signalreich d.h. hyperintens erscheinen.

In den Abschnitten 2.3 (Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie) und 2.3.1 (BOLD Kontrast) werden detailliert die physikalischen und physiologischen Prinzipien dargestellt, welche die Grundlage für die Darstellung kortikaler Aktivierungen in der MRT bilden.

Im Allgemeinen gibt es aufgrund der Stärke des verwendeten statischen Magnetfeldes – welches bei einem 3 Tesla (T) Gerät etwa 60.000 Mal stärker ist als das natürliche Magnetfeld der Erde – allerdings eine Reihe von limitierenden Faktoren beim Einsatz dieser Untersuchungsmethode sowie besondere Sicherheitsvorkehrungen zu beachten [29, 30]. Auf einige dieser Einschränkungen und Bedingungen wird im Abschnitt 3.1.1 (Ein – und Ausschlusskriterien) näher eingegangen.

Hervorzuheben bleibt dennoch, dass die MRT in Diagnostik und Forschung, trotz in den letzten Jahren stetig zunehmender Magnetfeldstärken und steigender Studienanzahl, eine zuverlässige und sichere Untersuchungsmethode darstellt [32].

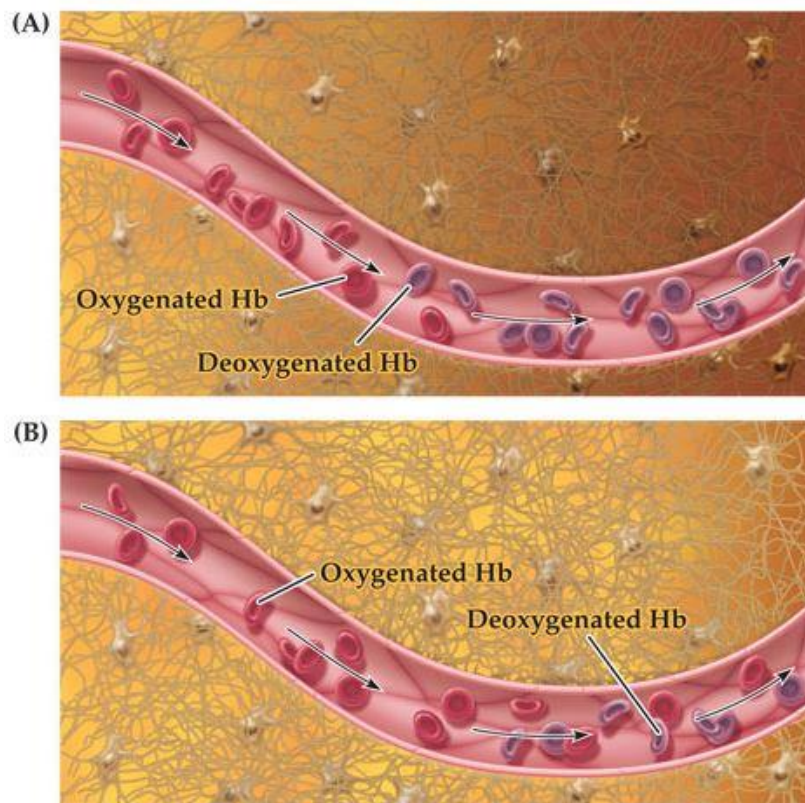
### 1.3 Grundlagen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist eine moderne und leistungsfähige Methode um Hirnfunktionen in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung abzubilden. Diese Technik erlaubt es z.B. mittels Messung von Durchblutungsänderungen diejenigen Hirnregionen zu identifizieren, die bei bestimmten Aufgabenstellungen oder Stimuli aktiviert werden [30]. Dabei ist hervorzuheben, dass die Methode nicht-invasiv und frei von radioaktiver Strahlung ist, was die Untersuchung von Probandengruppen zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen erleichtert.

### 1.3.1 Der BOLD-Kontrast

Die Grundlage der fMRT wurde bereits 1936, also noch weit vor der Entwicklung der MRT selbst, mit der Entdeckung der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins (Hb) gelegt [33]. Doch erst 1990, nachdem Forscher in tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen herausfanden, dass durch eben diese magnetische Eigenschaft des Hämoglobins eine kontrastmittelfreie Messung über die Änderung der Sauerstoffkonzentration im Blut der sogenannte BOLD (*blood oxygenation level dependent*) Kontrast möglich ist, war die Verknüpfung mit der modernen Bildgebungstechnik der MRT geschaffen [30, 34]. Im Jahr 1992 wurden dann die ersten funktionellen MRT-Bilder veröffentlicht, die auf der Nutzung des BOLD-Kontrastes beruhten und kortikale Aktivierungen im Okzipitallappen bei visueller Stimulation menschlicher Probanden sichtbar machten [35, 36].

Das Blut erfüllt bei dieser Technik also die Aufgabe eines endogenen Kontrastmittels. Prinzipiell wird dabei indirekt über den Grad der Oxygenierung des Hämoglobins auf die neuronale Aktivität in einem bestimmten Abschnitt des Gehirns geschlossen und diese sichtbar gemacht. Bestimmend für die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins sind die gebundenen Eisenatome. So weist oxygeniertes Hb durch den an die Eisenatome gebundenen Sauerstoff diamagnetische Eigenschaften auf und bewirkt damit eine Magnetfeldabschwächung, wobei desoxygeniertes Hb mit freien Eisenatomen über seine paramagnetische Wirkung eine Magnetfeldverstärkung hervorruft. Wenn nun eine Hirnregion aktiv ist, kommt es zu einem erhöhten Glucose – und Sauerstoffbedarf. Entsprechend nimmt der regionale zerebrale Blutfluss zu, um mehr Sauerstoff zur Verfügung zu stellen. Allerdings kommt dabei mehr Sauerstoff an als eigentlich benötigt wird, so dass in dem aktiven Hirnbereich der Anteil des oxygenierten Hb im venösen Blut zunimmt während der Anteil des desoxygenierten Hb eher abnimmt (s. Abbildung 2) [30].



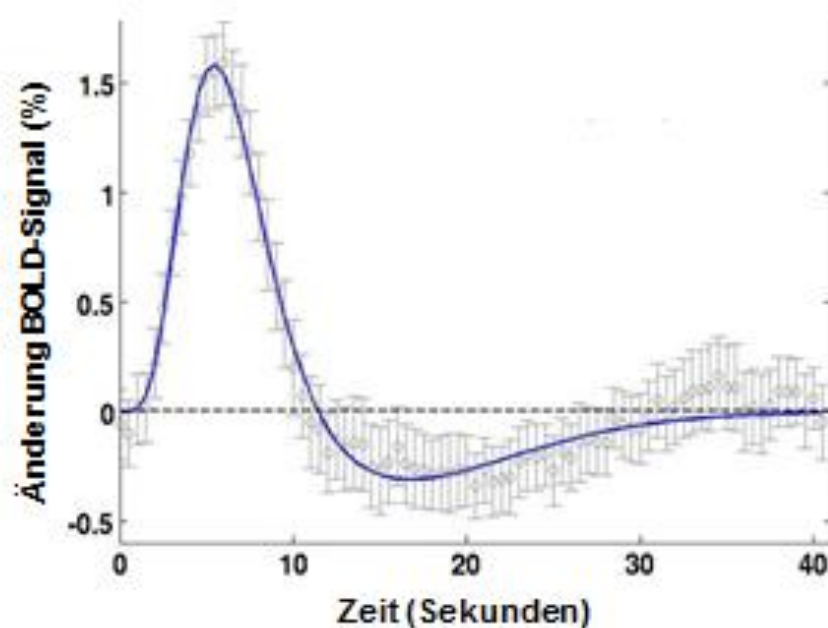
**Abbildung 2:** Zur Entstehung des BOLD-Signals: (A) Unter der Ruhebedingung wird oxygeniertes Hb im Kapillarbett konstant desoxygeniert. (B) Unter Aktivitätszunahme der Neurone steigt der Anteil an oxygeniertem Hb durch den erhöhten Blutstrom stark an, wodurch der Anteil an desoxygeniertem Hb abnimmt. Abbildung in Anlehnung an [30].

Durch den somit überwiegenden diamagnetischen Anteil kommt es in diesem Areal über eine verlängerte  $T_2$ -Relaxationszeit schließlich zu einer Signalzunahme, die indirekt die neuronale Aktivität widerspiegelt [30].

Um diese Aktivität im Rahmen eines fMRT Experimentes korrekt darzustellen, muss ein passendes Design ausgewählt werden, welches einen eingesetzten Stimulus mit der zu messenden kortikalen Antwort koppelt. Mögliche Varianten, um dies zu erreichen, sind das sogenannte Ereignis-gekoppelte Modell (event-related design) oder das Block-Design (s. Abschnitt 1.3.2). Mittels independent component analysis (ICA) sind auch Modell-freie Analysen möglich [37]. Es ist dabei zu beachten, dass Signale in der fMRT keiner absoluten Skala zugeordnet werden können, wie dies beispielsweise bei der Glukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) möglich ist. Vielmehr wird nur der Unterschied zu einer Vergleichsbedingung bewertet. Es

sollen also mindestens zwei unterschiedliche Bedingungen untersucht werden, die sich möglichst nur in einem Punkt unterscheiden, um auf hämodynamische und daher neuronale Aktivitätsunterschiede in Form von Kontrastbildern schließen zu können [30, 38]. In den meisten Fällen wird der Kontrast gebildet indem die hämodynamische Antwort auf den jeweiligen Stimulus gemessen und mit den hämodynamischen Werten während eines Kontrollzustandes verglichen wird.

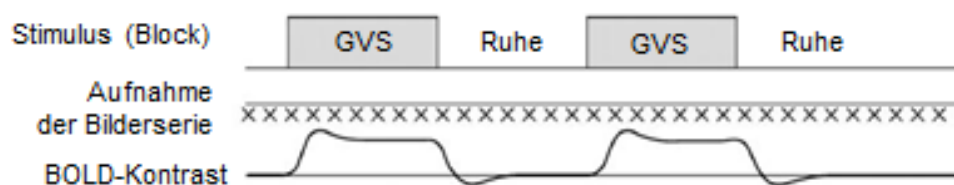
Um die Signalamplitude, welche auf einen Stimulus folgt in guter Qualität zu bestimmen, wird eine erwartete hämodynamische Antwort generiert und mit dem fMRT Signal verglichen. Dieses Prinzip lässt sich in Form einer sogenannten *hemodynamic response function* (HRF) darstellen, die dann als ein Referenzmodell für den Zeitverlauf der hämodynamischen Antwort auf einen Stimulationsblock im Rahmen des Vergleiches realer Messdaten dient (s. Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Typische *hemodynamic response function* (HRF) eines erwachsenen Probanden. Aufgetragen ist die prozentuale Änderung des BOLD-Signals zum Ruhezustand vor einer Stimulationskondition im Zeitverlauf. Zudem sind die gängigsten Abweichungen von der Standardkurve zu verschiedenen Zeitpunkten dargestellt um die Variabilität der HRF zu verdeutlichen. Abbildung in Anlehnung an [38].

### 1.3.2 Block und Event-related Design bei galvanisch vestibulärer Stimulation (GVS)

Da mit dem BOLD-Kontrast nur relative Unterschiede der Sauerstoffkonzentration im Blut gemessen werden, ist der Vergleich mit einer Kontrollbedingung, beispielsweise einem Ruhezustand (*rest*), erforderlich. Durch eine anhaltende Stimulation (*block*) über einen Zeitraum von mehreren Bildaufnahmen wird die Stärke des durch die Stimulation ausgelösten Signals optimiert (s. Abbildung 4). Damit unterscheidet sich das Block-Design grundlegend vom Event-related design, welches eine einzelne Entscheidung oder Handlung seitens des Probanden oder aber ein einzelnes Ereignis voraussetzt, das zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Messung eintritt, währenddessen aber nur ein Bild aufgenommen wird.



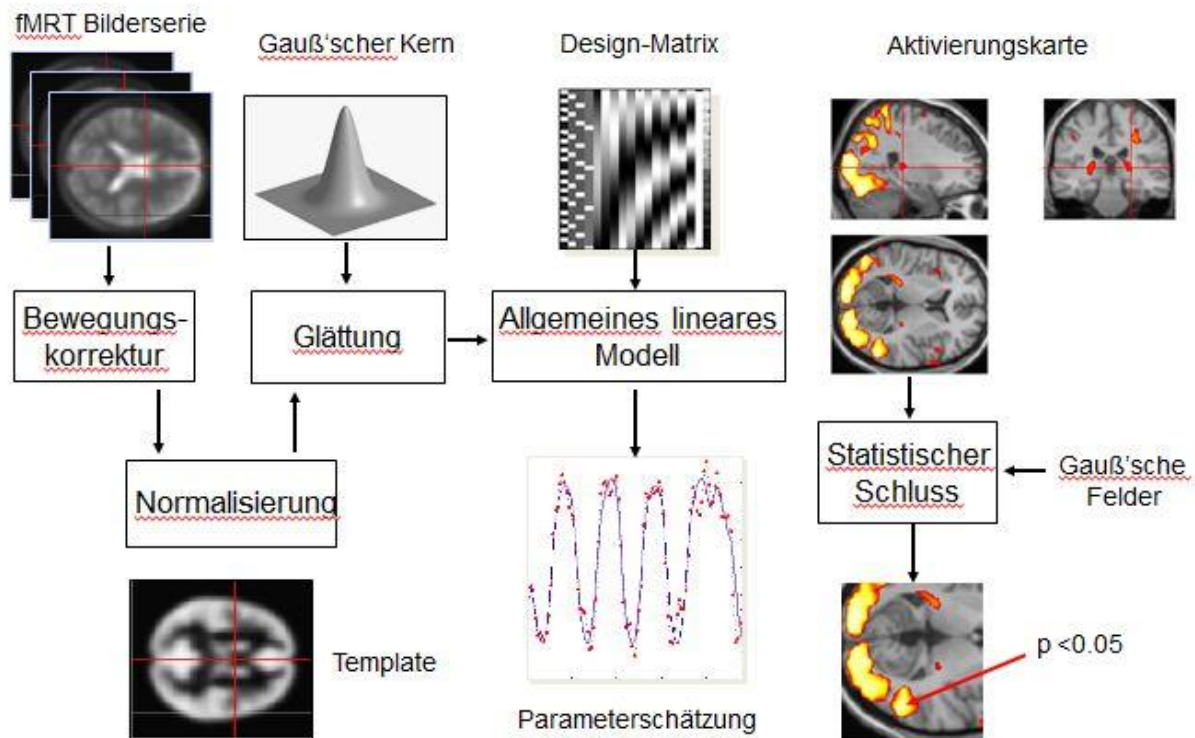
**Abbildung 4:** Prinzip des Block-Designs. In diesem Experiment bildet die GVS den Stimulus bzw. den Block. Sampling meint die kontinuierliche Aufnahme einer Bilderserie in der fMRT während GVS. Das BOLD-Signal bleibt während des Blocks konstant. Abbildung in Anlehnung an [39].

In einem Block Design sind erklärende Variablen (Regressoren), welche in den akquirierten Daten wiedergefunden werden können, als stetig andauernde neuronale Aktivität festgelegt. Bei der GVS, wie sie in diesem Experiment verwendet wird, liegt eine Mischung aus Block- und Event-related Design vor. Die Effekte der Gleichstromstimulation-GVS sind in drei Phasen zu untergliedern: Erstens, dem Anschalteffekt, zweitens dem Effekt, der mit der andauernden Stimulation assoziiert ist und drittens dem Ausschalteffekt. Der bei der GVS induzierte vestibuläre Effekt beim Probanden (Kipp-/Schwankgefühl) ist beim Anschalten am stärksten und bildet sich rasch wieder zurück (innerhalb von etwa einer Sekunde), während der Effekt über die Dauer der gesamten Stimulation („block“) in schwächerer Form anhält und von einem etwas verstärkten vestibulären Effekt nach dem Ausschalten des Stromes gefolgt wird. Der Anschalteffekt bedingt den maximalen Ausschlag des korrelierenden BOLD-Signals [40-42].

### 1.3.3 Statistische Auswertung von fMRT-Daten

Die Auswertung von fMRT-Daten umfasst verschiedene Rechenschritte. Um die MRT-Datensätze korrekt zuzuordnen und einzelne Signaländerungen auf Voxel Ebene (also pro Volumeneinheit) statistisch miteinander vergleichen zu können, ist es nötig die reine Bilderserie in eine statistisch valide Aktivierungskarte der Hirnfunktionen zu überführen. Statistische Analysen erlauben es, trotz der im Vergleich zum Rauschen relativ geringen Signalveränderungen im MRT, signifikante Veränderungen BOLD-Kontrastes herauszuarbeiten und daraus Aussagen über die zentrale Verarbeitung vestibulärer Stimuli im Gehirn zu treffen [43]. Die Rohdaten-Verarbeitung und statistische Auswertung erfolgt mittels parametrisch statistischer Modelle und umfasst vier Schritte. Erst erfolgt die sogenannte Vorverarbeitung (*preprocessing*), inbegriffen Bewegungskorrektur, Normalisierung sowie räumlicher und zeitlicher Glättung eines jeden Datensatzes. In der statistischen Analyse der fMRT-Daten hat sich die Verwendung eines allgemeinen linearen Modells (*GLM*) bewährt [43, 44]. In diesem Modell wird die Bilderserie über die Zeit als Linearkombination verschiedener Signalkomponenten festgelegt. Anstiege im BOLD-Signal werden mit den als bekannt vorausgesetzten Stimulusfunktionen (HRF-Funktion) im Rahmen des durch das Paradigma festgelegten Zeitverlaufs korreliert. Dadurch kann die angenommene Aktivität den entsprechenden Hirnarealen zugeordnet werden. Für jedes Voxel wird also abgeschätzt, in welchem Maße jeder verwendete Stimulus zur Voxel-Zeit-Achse beiträgt [43]. Zuletzt wird in der sogenannten *Model estimation* unter Anwendung statistischer Tests untersucht, ob in den vorverarbeiteten Bilddateien bestimmte Stimuli zu signifikanten Änderungen im BOLD-Signal, also zu Aktivierungen in bestimmten Hirnregionen, im Vergleich zum Ruhestatus führen (s. Abbildung 5 bzgl. des gesamten Ablaufs) [45-47].

## Preprocessing und statistische Auswertung - Übersicht



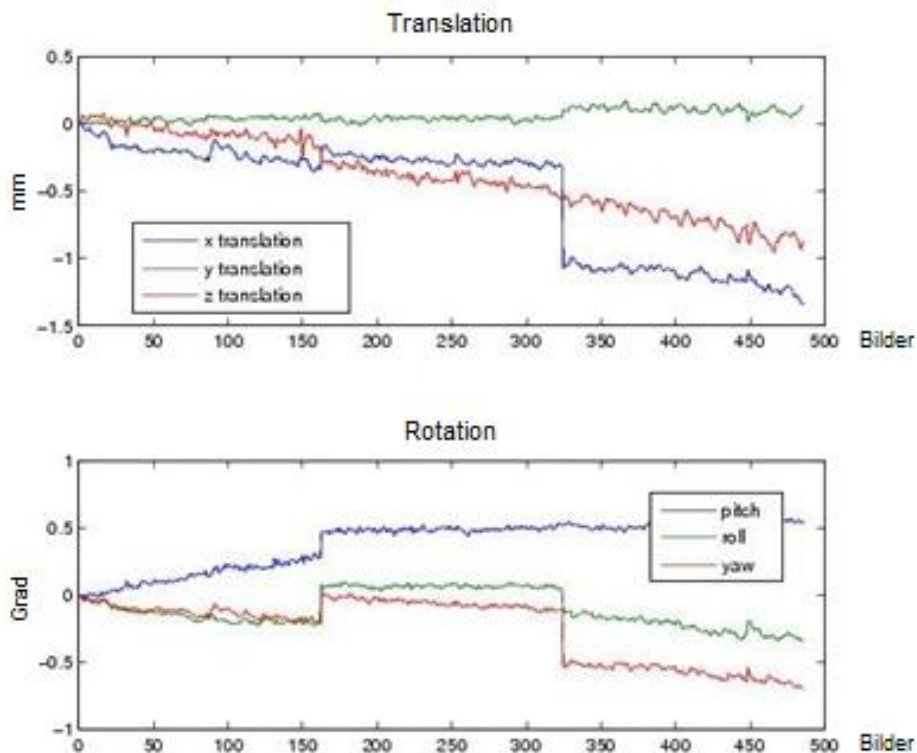
**Abbildung 5:** Die Schritte des Preprocessing und der statistischen Auswertung bis hin zur Aktivierungskarte in SPM in der Übersicht [aus Guillaume Flandin, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, SPM fMRI Course London, October 2013]

Das Preprocessing ist erforderlich, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Bilderserien innerhalb einer Probandengruppe zu erreichen und damit die Validität der erwarteten Ergebnisse zu erhöhen [43]. Durch das Preprocessing soll gewährleistet werden, dass die intra – und interindividuellen anatomischen Unterschiede zwischen den Probandengehirnen bestmöglich ausgeglichen werden und korrespondierende Hirnareale an gleicher Lokalisation zu liegen kommen. Dazu kann im ersten Schritt manuell ein Nullpunkt an einer signifikanten anatomischen Stelle, wie beispielsweise der vorderen Kommissur im Sagittalschnitt, festgesetzt und dieser dann für alle weiteren Schritte beibehalten.

Trotz der in Abschnitt 2.3 beschriebenen Fixierungs- und Lagerungsmaßnahmen kommt es auch bei ausgesprochen gut mitarbeitenden Probanden bei jedem fMRT-Versuch über die Messzeit zu leichten Kopfbewegungen. Im Rahmen der

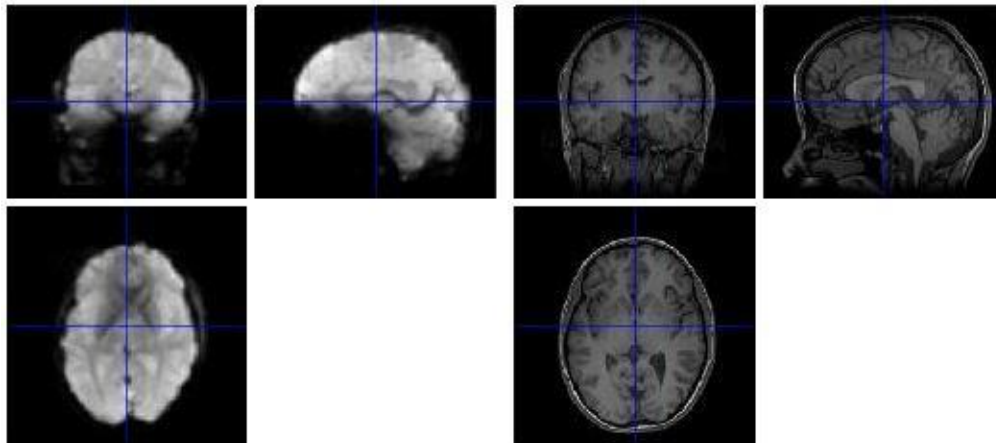


Bewegungskorrektur werden das Ausmaß und die Richtung dieser Bewegungen analysiert und die gesamte Bilderserie jeweils um die Unterschiede korrigiert [43, 44]. Als Bezugsbild wird in der Regel das erste Bild der Aufnahmeserie gewählt. Mithilfe einer Transformationsmatrix wird jeder weitere Volumendatensatz auf dem ersten Datensatz ausgerichtet. Die Basis einer solchen Transformationsmatrix bildet ein Algorithmus der Bewegungskorrektur, welcher die Rotationen und Translationen im Raum mit verschiedenen Parametern beschreibt (s. Abbildung 6) [44].



**Abbildung 6:** Beispiel der Ausgabe einer Bewegungskorrektur unter Ermittlung von 6 Bewegungsparametern (3 Translationen, 3 Rotationen) eines einzelnen Probanden über eine Messserie mit 500 Bildern (Abbildung aus eigenem Entwurf).

Als Resultat dieses Verfahrens erhält man zudem einen repräsentativen fMRT-Datensatz des jeweiligen Probanden, welchen man als Mittelwertbild bezeichnet. Dieses *mean image* wird als Bezugsdatensatz für die nächsten Schritte des Preprocessing benötigt. In der Koregistrierung wird zudem die Übereinstimmung zwischen dem anatomischen Bild und dem Mittelwertbild („mean image“) bezüglich der Lage des Nullpunktes verifiziert (s. Abbildung 7).



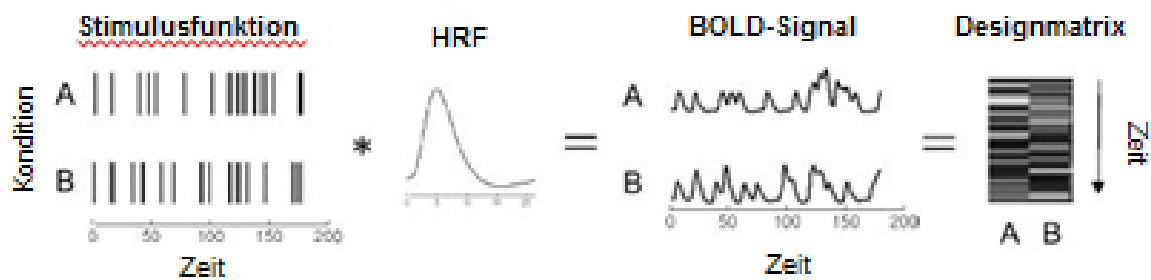
**Abbildung 7:** Beispiel der Ausgabe einer Koregistrierung. Links sieht man das funktionelle Mittelwertbild „mean image“ und rechts das anatomische Bild eines fMRT-Probanden aus der Studie. Das blaue Fadenkreuz verdeutlicht eine gute Übereinstimmung der Koordinaten (Abbildung aus eigenem Entwurf).

Für die Durchführung einer Gruppenanalyse ist es notwendig, dass alle Volumenelemente (ausgedrückt in Voxel) die gleichen definierten Koordinaten innerhalb der abgebildeten Hirnstruktur im Datensatz des jeweiligen Probanden aufweisen [43]. In der Normalisierung geschieht dies durch das Einfügen der jeweiligen „mean images“ in das Koordinatensystem eines standardisierten Gehirns, einer sog. *Template* (z.B. Montreal Neurological Institute), um individuelle anatomische Unterschiede weiter zu reduzieren [43, 44]. Weiterhin werden noch Helligkeitsunterschiede zwischen *mean image* und Standardhirn abgeglichen und anhand der Helligkeit in weiße Substanz, graue Substanz und Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit (Liquor) eingeteilt. Normalisierte Datensätze sind dadurch besser untereinander vergleichbar und untereinander verrechenbar.

Als abschließender Schritt des *Preprocessing*, also vor der eigentlichen statistischen Auswertung, wird üblicherweise eine Glättung der normalisierten funktionellen Bilder durchgeführt. Ziel ist es einerseits das Verhältnis zwischen den erwarteten Signaländerungen und dem überlagerten Rauschen zu verbessern und andererseits interindividuelle anatomische Unterschiede weiter auszugleichen. Es muss aber auch darauf geachtet werden, durch die Weichzeichnung nicht zu viele Bildinhalte zu verlieren. Dies kann mit Hilfe eines dreidimensionalen Gauß'schen Kernes erreicht werden, welcher je nach gewählter Größe die Ausprägung der Glättung festlegt [43].

#### 1.3.4 Statistische Analyse

Ziel der statistischen Analyse ist es, in den zuvor aufbereiteten fMRT-Datensätzen, die stimulationsabhängig aktivierten Hirnregionen exakt zu lokalisieren und ihre statistische Signifikanz zu prüfen [43]. Dies geschieht zunächst in der sogenannten „*1st level analysis*“ separat für den Datensatz jedes einzelnen Probanden (Einzelanalyse) und dann im zweiten Schritt, in der sogenannten *2nd level analysis*, auf Gruppenebene. Die Auswertung der Signalstärke bzw. des BOLD-Kontrastes erfolgt auf Voxel Ebene. Es wird also der Beitrag jedes einzelnen Voxels im Zeitverlauf untersucht [48]. Dieser Grundsatz stützt sich auf das zugrundeliegende gängige allgemeine lineare Modell sowie Referenzfunktionen der „*hemodynamic response function*“ (HRF) und des BOLD-Signals, welche in einer Designmatrix in SPM festgehalten sind (s. Abbildung 5 oben und unten) [43, 49]. Mithilfe dieser Referenzfunktionen wird durch Linearkombination überprüft, inwieweit sich Voxelsignale mit den zu erwartenden Signalanhebungen in Lokalisation und Stärke decken. Um hinsichtlich der experimentellen Fragestellung relevante Bereiche von uninteressanten, welche gegebenenfalls Störgrößen enthalten, abgrenzen zu können, wird geprüft ob die Amplituden der Kontraste innerhalb Gruppe im Mittel weit genug von Null (kein signifikanter Effekt) verschieden sind, indem die Varianz über der Gruppe für gewöhnlich in einem t-Test berücksichtigt wird. Es können auch Korrelationen mit Parametern der Probanden bestimmt werden. Diese werden als „*covariates of interest*“ bzw. „*covariates of no interest*“ bezeichnet [47]. Als Ergebnis erwartet man eine Darstellung von farblich abgestuften Kontrasten in Form einer Karte von t-Werten für jedes Voxel. Mit deren Hilfe wird zwischen dem Einfluss der Stimulationsbedingungen und der Ruhebedingung („*rest*“) differenziert. Die jeweiligen Stimulationskonditionen werden als geschätzte Parameter in den Spalten der Designmatrix repräsentiert (siehe Abbildung 8) [47].



**Abbildung 8:** Darstellung der Auswertung hin zum Kontrast und zu der Signifikanzprüfung. Die Stimulationskonditionen bzw. eine Stimulationskondition und der Ruhezustand werden mit einer geschätzten HRF gekoppelt. Damit wird ein Verlauf des BOLD-Signals über die Zeit angenommen und in den Spalten der Designmatrix festgehalten. Abbildung in Anlehnung an[43].

Nach Festlegung einer Signifikanzschwelle wird per *one-sample t-Test* für jedes Voxel der Grad des Anstiegs des BOLD-Signals geprüft. In relevanten Regionen wird somit der Einfluss der Stimulation unter der Annahme, dass die Daten von einer Verteilung kommen, die einen Mittelwert ungleich Null hat, geprüft. Die Lokalisation von Aktivierungen wird nicht im Vorhinein festgelegt, sondern im Rahmen der Analyse identifiziert. Allerdings muss nicht mehr für alle Voxel korrigiert werden, wenn zuvor eine Glättung der Datensätze durchgeführt wurde und dadurch eine gewisse Abhängigkeit zwischen benachbarten Voxeln besteht. Man spricht dann von sogenannten *Resolution Elements* (RESELS), welche größer als einzelne Voxel sind und anhand derer die Korrektur für multiples Testen durchgeführt wird. Diese Maßnahme basiert auf der Theorie der Gauß'schen Felder (s. Abbildung 5 oben) [47]. Für das multiple Testen muss der gewählte Schwellenwert von  $p \leq 0,05$  entsprechend korrigiert werden, da die Wahrscheinlichkeit falsch-positiver Ergebnisse nicht mit der Anzahl der getesteten Voxel ansteigen soll.

Es ist eine Korrektur mit Hilfe der „*familywise error rate*“ (FWE) möglich, bei der der p-Wert durch die Anzahl zu testender Voxel geteilt wird und wodurch einzelne Effekte in einem multiplen Vergleich aufgedeckt werden können. Dabei ist eine feste vorgegebene Schranke für das multiple Signifikanzniveau einzuhalten. Für hochdimensionale Probleme wie fMRT-Daten ( $> 50.000$  Voxel) ist dies allerdings ein recht strenges Kriterium [43]. Hingegen bietet die Korrektur mit Hilfe der *false discovery rate* (FDR) die Möglichkeit, die erwartete Proportion aller fälschlicherweise positiven Tests im Verhältnis zu allen signifikanten Tests darzustellen. Von dem Voxel aus,

welches die höchste Signifikanz liefert, wird in absteigender Reihenfolge bis hin zu dem Voxel mit der geringsten Signifikanz getestet. Für jedes Voxel, welches dabei Signifikanz aufweist, wird die Anzahl der für die Festlegung der Signifikanzschwelle noch nicht getesteten Voxel verringert. Das Signifikanzniveau, welches sich daraus ergibt, ist meist niedriger als bei der einzelnen Testung [43].

#### 1.4 Galvanische Stimulation des vestibulären Systems

Prinzipiell werden vestibuläre Sensationen durch Beschleunigungen des Kopfes oder Körpers ausgelöst. Für fMRT-Untersuchungen des Gleichgewichtssystems, die ja in absoluter körperlicher Ruhe erfolgen müssen, ist daher der Einsatz künstlicher Reize erforderlich. Dafür stehen verschiedene physikalische Stimulationsformen zur Verfügung. Eine kalorische Spülung der äußeren Gehörgänge mit Kalt- oder Warmwasser induziert eine Reizung des horizontalen Bogengangs [17, 50, 51]. Auch können akustische Klick- oder Burst-Reize appliziert werden, um eine Otolithenstimulation zu induzieren, sogenannte vestibulär evozierte myogene Potenziale (VEMPs) [52-54]. Diese beiden Stimulationsformen sind aber nur sehr schwer unter fMRT-Bedingungen einsetzbar, da eine Zu- und Ableitung von Wasser nötig wäre und das Wasser im Gehörgang bei der Kalorik MRT-Artefakte verursachen würde. Die VEMP-Stimulation würde unvermeidbare Bewegungs-artefakte und akustische Begleiteffekte auslösen, die ebenfalls die Datenqualität mindern.

Die elektrische galvanische vestibuläre Stimulation (GVS), wie sie in dieser Arbeit eingesetzt wurde, hat sich inzwischen als eine sichere und zuverlässige Stimulationsmethode in der fMRT etabliert [12, 18, 42, 53-57]. Sie löst in der Regel Augenbewegungen und ein leichtes Schwankgefühl aus, was aber ohne wesentliche Kopf- oder Körperbewegungen einhergeht.

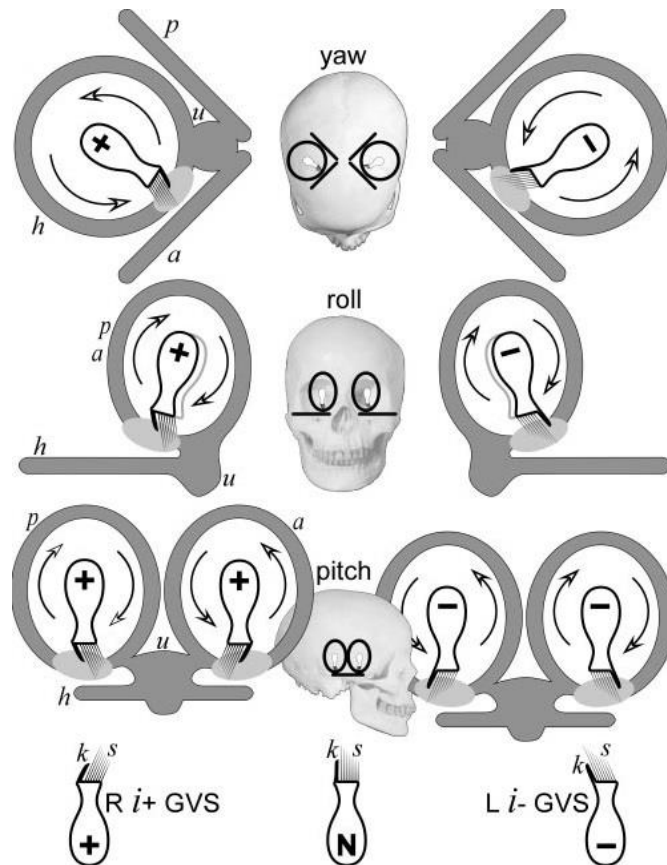
Die wissenschaftlichen Anfänge der GVS reichen weit zurück. Bereits gegen Ende des 18. Jahrhunderts beobachtete Luigi Galvani das Phänomen von Muskel-kontraktionen unter Anlage verschiedener elektrisch leitender Metalle zwischen Nerven und Muskeln an präparierten Froschschenkeln. Dabei nahm er noch an, dass die Quelle des fließenden Stromes im Tier selbst liegt [58]. Wenige Jahre später griff Alessandro Volta dieses Prinzip wieder auf. Er führte die elektrischen Wirkungen allerdings auf die

äußere Anlage einer Stromquelle zurück. Diese Annahme untermauerte er im Jahre 1800 durch Selbstversuche, in denen er sich die Elektroden seiner eigens entwickelten ersten Batterie in die Gehörgänge einführte. Der dabei fließende Strom löste bei ihm sowohl akustische Wahrnehmungen als auch Gleichgewichtsreaktionen in Form eines starken Drehgefühls aus [59, 60]. Diese Resultate sind wohl als die erste Beschreibung von vestibulären Sinneseindrücken durch elektrische Reizung der Innenohrorgane anzusehen. Weitere Experimente, die vor allem die Ursache und den Charakter des durch die galvanische Stimulation entstehenden Schwindelgefühls in Verbindung mit einer teilweise auftretenden Oszillopsie, also eine Scheinbewegung der Umwelt, systematisch untersuchten, sollten in den Jahren 1820 bis 1827 von Jan Evangelista Purkinje folgen [61, 62]. In Tierversuchen und Studien an Menschen hat Eduard Hitzig im Jahr 1871 erstmals einen Nystagmus, also unwillkürliche ruckartige Augenbewegungen sowie tonische Augenbewegungen als Reaktion auf die elektrische Reizung dokumentiert [63]. Die aufgekommene Frage nach dem anatomischen Korrelat dieser zuvor entdeckten Gleichgewichtsreaktionen beantwortete Josef Breuer um 1874. Er extrahierte bei Tieren die Innenohrorgane und stimulierte diese vor und nach dem Eingriff galvanisch. Dabei beobachtete er vestibuläre Reaktionen in Form von messbaren elektrischen Entladungen und belegte damit den eindeutigen Zusammenhang zwischen der Gleichgewichts-sensation und den Vestibularapparaten [64].

Die Fortentwicklung der Technik und Etablierung neuer Messverfahren erlaubte erst deutlich später die präzise Quantifizierung der Effekte der vestibulären Stimulation. Mit der Elektrookulographie und der noch genaueren Videookulographie konnten seit etwa 1998 die Geschwindigkeit des durch GVS induzierten Nystagmus und die Richtung der induzierten Augenbewegungen in allen drei Dimensionen genau erfasst werden [65-67]. Durch die Kombination vestibulärer Stimulationsverfahren wie beispielsweise der GVS mit den neuen bildgebenden Verfahren war ab diesem Zeitpunkt die Untersuchung der zentral-vestibulären Prozessierung im menschlichen Gehirn möglich [55, 68].

Bei der modernen GVS wird ein elektrischer Reizstrom per Gleich- oder Wechselstrom bi- oder unilateral über den Mastoidknochen am Kopf appliziert und so vestibuläre Afferenzen der Otolithenorgane und der Bogengänge stimuliert [42, 46]. Für eine

bilaterale GVS (bi-GVS) wird jeweils eine MRT-fähige Elektrode, die sowohl als Anode und auch als Kathode fungieren kann, beidseits des Kopfes auf dem Warzenfortsatz des Schläfenbeins (*Processus mastoideus*) angebracht. Eine unilaterale GVS (uni-GVS) kann erfolgen, indem zusätzlich jeweils eine Elektrode in einem neutralen Bereich des Nackens, beispielsweise paravertebral auf Höhe Wirbelkörpers C7, platziert wird, die ebenfalls als Anode oder Kathode fungieren kann. Dies ist in der fMRT sinnvoll, um die Lateralisierungseffekte auf die kortikalen Aktivierungsmuster der Stimulationen zu untersuchen [69]. So werden durch die galvanische Stimulation immer beide Seiten erregt, wobei die spontane Feuerrate auf der einen Seite herauf- und auf der anderen Seite herabreguliert wird [41, 42]. Tierversuche haben gezeigt, dass es beim Einschalten des Reizstromes am Nervus vestibularis zu De- bzw. Hyperpolarisationseffekten und einer erhöhten spontanen Feuerrate der vestibulären Neurone an der Kathode und Abnahme der Feuerrate an der Anode kommt. Dies entspricht einer konvergenten Afferenz beider Gleichgewichtsorgane, die im Zentralnervensystem weiter verarbeitet werden [42, 46, 70-72]. In Abbildung 9 sind die physiologischen Reizantworten auf eine GVS des Menschen dargestellt.



**Abbildung 9:** Dargestellt ist das Modell der Antwort der Bogengänge auf die GVS. Die Ansicht der Bogengänge erfolgt von oben, von vorn und von der Seite um jeweils die Auslenkung auf den Reiz mittels Rotation, Rollen und Neigung zu illustrieren. Die Haarzellen, deren Auslenkung den adäquaten Reiz darstellt, sind durch eine einzelne Haarzelle repräsentiert. Bezüglich der Bogengänge und des Utriculus (u) haben die Haarzellen eine spezifische Ausrichtung um die Richtung der Auslenkung auf den Reiz (beispielsweise auch auf die GVS) festzulegen. Auf der linken Seite der Grafik wird exemplarisch das rechte Labyrinth mit Gleichstrom über die Anode stimuliert (i+). Durch eine GVS-induzierte reduzierte afferente Feuerrate auf der Anodenseite wird das zentrale Nervensystem eine Rotation in die durch die Pfeile angezeigte Richtung annehmen, was die Stereozilien (s) normalerweise von den Kinozilien (k) weg auslenken würde. Somit entsteht im horizontalen Bogengang (h) ein Rotationsreiz in Richtung des kontralateralen Ohrs. Sowohl der anteriore (a) als auch der posteriore (p) Bogengang sorgen gleichzeitig für ein subjektives Rollen zur kontralateralen Seite. Einzeln sorgt der anteriore Bogengang zusätzlich für einen Neigungsreiz nach hinten, der posteriore Bogengang für einen Neigungsreiz nach vorn. Auf der rechten Seite der Grafik wird dargestellt welche Reizantwort die Bogengänge auf der kontralateralen Seite bei gleichzeitiger Stimulation über die Kathode (i-) produzieren. Es kommt zu Rotations – und Rollreizen in die gleiche Richtung. Die Neigungsreize erfolgen jedoch in die jeweils entgegengesetzte Richtung, Abbildung aus [42].

Die GVS induziert typischerweise das Gefühl einer Kippung oder Drehung des Kopfes / Körpers zur Kathodenseite [46]. Während GVS werden zudem horizontal-rotatorische tonische Augenbewegungen und auch ein Nystagmus induziert [67, 73].



## 1.5 Das zentral-vestibuläre System in der funktionellen Bildgebung

Die ersten funktionell-bildgebenden Untersuchungen des zentral-vestibulären Systems beim Menschen erfolgten in der PET. Diese nutzten das Glukose-Analogon Fluordesoxyglukose (FDG), um über den regionalen Glukoseverbrauch in den jeweiligen Hirnarealen auf die neuronale Aktivität zu schließen [74, 75]. Unter Einsatz kalorischer vestibulärer Stimulation (CVS) der horizontalen Bogengänge mit warmem Wasser und Berücksichtigung der zeitlichen Abläufe zeigten sich bilaterale Aktivierungen in einem multisensorischen vestibulären Netzwerk, vor allem im temporo-parietalen Kortex. Zudem wurden bei Warmspülung dominante Aktivierungen in der Hemisphäre ipsilateral zur stimulierten Seite und in der nicht-sprachdominanten Hemisphäre dokumentiert [76]. Daneben fanden sich Aktivierungen in Thalamus, Hirnstamm und Cerebellum [7, 12, 17, 50, 51, 76, 77]. Kalorische Spülungen mit Eiswasser (Nystagmusumkehr) bewirkten hingegen vorwiegend Aktivierungen in insulären Kortexarealen kontralateral zur stimulierten Seite [17].

Versuche mit auditorischer Stimulation zur Generierung von vestibulär evozierten myogenen Potentialen (VEMP) oder galvanisch-vestibulärer Stimulation in der fMRT wiesen ebenfalls sehr ähnliche, wenn auch in erster Linie ipsilaterale Aktivierungsmuster auf [12, 40, 41, 53, 54].

Die bisherigen Studien belegten konsistent das bilaterale Aktivierungsmuster vorrangig in temporo-parietalen Kortexarealen (Gyrus temporalis superior, Lobus parietalis inferior). Als Kernregion, im Sinne eines „primären“, aber multisensorischen vestibulären Kortex, bestätigte sich unter den verschiedenen Stimulationsbedingungen und auch in Metaanalysen die hintere Inselregion und angrenzende Areale (parietales Operculum – OP2), entsprechend eines menschlichen Homologs des PIVC im Makaken [12]. In Abhängigkeit von der Art des Stimulus und der Intensität variierten die Aktivierungcluster in ihrer Ausdehnung und Signifikanz.

Auch die Aktivierungsmuster in Untersuchungen von Patienten mit verschiedenen peripheren und zentralen Schwindelsyndromen lieferten einen wichtigen Beitrag zur Kartographie der aktiven vestibulären Kortexareale und zur Identifizierung zentraler Kompensationsmechanismen. Ein Beispiel ist die intersensorische Interaktion mit dem visuellen System, die im Sinne eines reziprok-hemmenden visuell-vestibulären Mechanismus zur Reduktion des zentralen „*mismatches*“ beiträgt [78, 79].

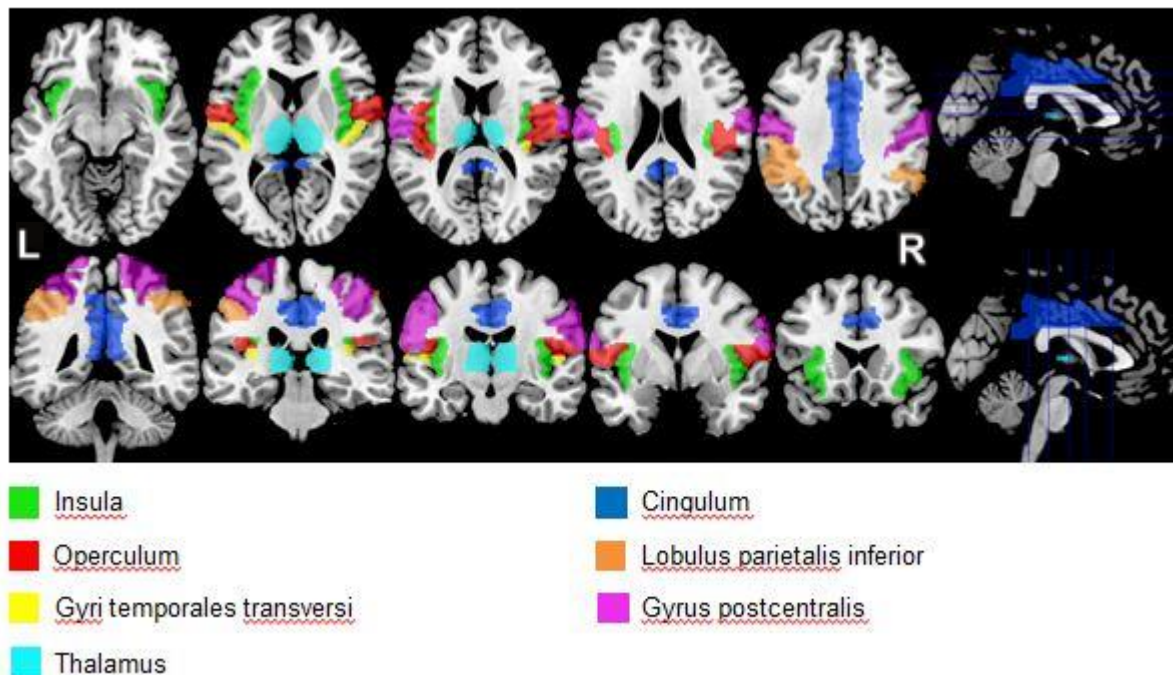
### 1.5.1 GVS in der funktionellen Bildgebung

Bislang existiert kein einheitliches Stimulationsparadigma der GVS für die fMRT. Jede Art der Stimulation, wie beispielsweise ausschließlich bi – oder unilaterale GVS sowie mit Gleich – oder Wechselstrom lieferte in früheren Studien unterschiedliche Informationen hinsichtlich Stärke, Lokalisation und Lateralisierung der beobachteten kortikalen Aktivierungsmuster. Zwar konnten mit den verschiedenen Stimulationsparadigmen immer wieder ähnliche Aktivierungsmuster in den bekannten kortikalen und subkortikalen vestibulären Netzwerkarealen beider Hirnhälften nachgewiesen werden, wie sie auch aus anderen, im vorigen Abschnitt erwähnten, funktionell-bildgebenden Studien bekannt waren. Allerdings war es bisher nicht möglich, die Effekte der verschiedenen vestibulären Stimulationskonditionen (beispielsweise uni-/bilaterale Stimulation) miteinander zu vergleichen oder auch die zeitlichen Aspekte der GVS aufzutrennen (Anschalt- und Ausschalteffekte, Effekt der anhaltenden Stimulation) und diesen spezifische Aktivierungsmuster zuzuordnen [40, 41, 46, 68, 80, 81].

Die ersten Studien mit GVS in der funktionellen Bildgebung hatten das vorrangige Ziel, zwischen den rein vestibulären und okulären bzw. nozizeptiven Effekten auf die Hirnaktivierungsmuster zu differenzieren [40, 55]. Mittels bilateraler GVS konnten im Weiteren die aus funktionell-bildgebenden Studien bekannten kortikalen vestibulären Zentren bestätigt werden. Es wurden bilaterale Aktivierungen in der vorderen Insel, dem paramedianen und dorsolateralen Thalamus, dem inferioren Parietallappen, dem Gyrus precentralis, dem mittleren frontalen Gyrus, dem mittleren temporalen Gyrus, dem superioren parietalen Gyrus sowie dem anterioren Cingulum dokumentiert [40]. Auch während GVS fanden sich Aktivierungen in der hinteren Inselregion und angrenzenden retroinsulären Arealen, am ehesten dem menschlichen Homolog des PIVC im Makaken im Sinne eines „primären“ multisensorischen vestibulären Kortex entsprechend [82].

Die unilaterale GVS mit sowohl Wechsel- als auch Gleichstrom induzierte in erster Linie Aktivierungen in temporo-parietalen Arealen mit der hinteren Insel (PIVC-Äquivalent), im prämotorischen Kortex sowie in frontalen Gyri beider Hemisphären, wobei sich eine Dominanz der rechten nicht sprach-dominanten Hemisphäre zeigte [46, 55, 68, 83], wie sie bereits in PET-Studien während kalorischer Stimulation und VEMP-Studien in fMRT herausgearbeitet werden konnte [54, 74, 76, 84].

Abbildung 10 liefert einen anatomischen Überblick über die bislang identifizierten vestibulären Kortexareale des Menschen.



**Abbildung 10:** Anatomischer Überblick über die Kortexareale, die mit der Prozessierung von Gleichgewichtsreizen beim Menschen in Verbindung gebracht werden und in bisherigen Hirnaktivierungsstudien dargestellt werden konnten. Die Darstellung erfolgt mit Hilfe von anatomischen T1-gewichteten MRT-Aufnahmen in axialer (oben) und koronarer (unten) Schnittführung. Zu illustrativen Zwecken repräsentiert jede Farbe eine anatomische Struktur (s. Legende). Der grüne Bereich markiert die gesamte Inselregion wie die hintere Insel und Teile des limbischen Systems. Umgeben wird dieser Bereich von dem gelb dargestellten Gyrus temporalis, dem rot eingefärbten parietalen Operculum sowie dem orange markierten unteren Parietallappen. Pink markiert den sekundär somatosensorischen Kortex, der auch bei der Reaktion auf GVS beteiligt ist. Der Thalamus (hellblau) und das Cingulum (dunkelblau) spielen als Umschaltstation verschiedener afferenter und efferenter Nervenbahnen sowie interhemisphärischer Verbindungen eine wichtige Rolle. Abbildung aus eigenem Entwurf und in Anlehnung an [5, 7, 12].

### 1.5.2 Magnetvestibuläre Stimulation

Wie neue Arbeiten zeigen, können starke statische Magnetfelder ( $>1$  Tesla), wie sie in der (f)MRT verwendet werden, allein durch ihre physikalischen Eigenschaften vestibuläre Effekte wie leichten Schwindel und horizontalen Nystagmus bei Probanden induzieren [85-90]. Dies trifft auch während Bewegungslosigkeit und in kompletter Dunkelheit zu [87]. Je stärker das Magnetfeld ist, desto stärker fallen die vestibulären Effekte aus [91]. Der angenommene zugrunde liegende Mechanismus beruht auf den

physikalischen Eigenschaften der Lorentz Kraft während der Interaktion zwischen dem starken statischen Magnetfeld und der ionischen Endolymphe der vestibulären Haarzellen im Innenohr. Der daraus resultierende Endolymphstrom ist stark genug um eine Auslenkung im Bereich des Utriculus und/oder des horizontalen Bogenganges im Innenohr zu bewirken, was einer andauernden peripher vestibulären Stimulation entspricht [85]. Insbesondere bei fMRT-Studien unter Verwendung artifizieller vestibulärer Stimuli ist es daher bedeutsam die Unabhängigkeit der detektierten vestibulären Signale von der MVS zu gewährleisten. Es wurde daher in der fMRT untersucht, ob MVS Änderungen des BOLD-Signals der kortikalen Grundaktivität bewirkt [90]. Durch die magnetische Feldstärke (xy Tesla) allein kam es zu Signaländerungen der Grundaktivität in den vestibulären Kortexarealen [90]. Im Vergleich dazu zeigte sich, dass es durch den angenommenen Mechanismus der Lorentz Kraft in den gleichen Arealen zu einer stärkeren Signaländerung kommt [87]. Die MVS sollte also berücksichtigt werden wenn es um die Beurteilung der Ergebnisse aus fMRT-Studien zur neuronalen Grundaktivität hinsichtlich des vestibulären Systems geht [87]. Laut gegenwärtigem Stand der Forschung induziert die MVS einen horizontalen Nystagmus nach links in Bezug zu der Ausrichtung des auch in dieser Studie verwendeten MRT bei einem in diesem in Rückenlage positionierten Probanden [90]. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die Ergebnisse aus Untersuchungen der Effekte durch artifizielle vestibuläre Stimuli, die kurzzeitig einsetzend sind, durch die andauernde MVS in ihrer Signifikanz beeinflusst werden, da diese einen anhaltenden Effekt induziert, der sich statistisch aus den Aktivierungskarten herausrechnen lässt [87]. Andererseits bietet das noch junge Prinzip der MVS die Möglichkeit das vestibuläre System als dynamisches Netzwerk zu untersuchen und zu begreifen [85, 90, 92].

## 1.6 Zusammenfassung, Fragestellung und Zielsetzung

Eine reale Bewegung als physiologischer Auslöser vestibulärer Effekte ist im fMRT aufgrund der zwangsläufigen Bewegungsartefakte nicht möglich. Es müssen daher artifizielle vestibuläre Stimuli eingesetzt werden. Die GVS stellt ein inzwischen etabliertes, gut zu kontrollierendes vestibuläres Stimulationsverfahren für die fMRT dar

[40, 41, 46, 55, 56, 68, 82, 83, 93]. Bislang existiert aber kein einheitliches Stimulationsparadigma der GVS für die fMRT. Jede Art der Stimulation, wie beispielsweise ausschließlich bi- oder unilaterale GVS sowie mit Gleich- oder Wechselstrom lieferte in früheren Studien unterschiedliche Informationen hinsichtlich Stärke, Lokalisation und Lateralisierung der beobachteten kortikalen Aktivierungsmuster. Zwar konnten mit den verschiedenen Stimulationsparadigmen immer wieder ähnliche Aktivierungsmuster in den bekannten kortikalen und subkortikalen vestibulären Netzwerkarealen beider Hirnhälften nachgewiesen werden, wie sie auch aus anderen funktionell-bildgebenden Studien bekannt waren. Allerdings war es bisher nicht möglich, die verschiedenen vestibulären Stimulationskonditionen (beispielsweise uni-/bilaterale Stimulation) direkt miteinander zu vergleichen und diesen spezifische Aktivierungsmuster zuzuordnen [40, 41, 46, 68, 80, 81]. Auch wurden bislang die Aktivierungen der verschiedenen Effekte zeitlicher Aspekte der GVS nicht hinreichend differenziert. Dies erscheint insbesondere vor dem Hintergrund von Hemisphärendominanzen der Aktivierungen in Abhängigkeit von der Stimulationsseite und Sprachdominanz der Probanden von besonderem Interesse [7, 12, 54, 76, 77].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen neuen Modellansatz zur Identifizierung vestibulärer kortikaler Areale und deren hämodynamischer Antworten auf die physikalische Reizung mittels Paradigmen-gestützter GVS in der fMRT zu etablieren. Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Aktivierungsstudien zum multi-sensorischen bihemisphärischen vestibulären System und der Daten zur funktionellen und strukturellen Konnektivität wurde ein detailliertes Untersuchungsprotokoll für die fMRT erarbeitet. Im Rahmen dessen konnten verschiedene Stimulationsvarianten durch wechselnde Elektrodenpolarität in einer Sitzung an den Probanden appliziert und nachfolgend statistisch direkt miteinander verglichen werden. Insbesondere soll in der vorliegenden Arbeit beleuchtet werden, ob die uni- und bilaterale GVS unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Stärke, Lokalisation und Lateralisierungstendenz der Aktivierungen in Abhängigkeit von zeitlichen Aspekten der galvanischen Stimulation in der fMRT liefert (z.B. Anschalt- und Abschalteffekte sowie gesamter Stimulationsblock).

Dazu wurden in der vorliegenden Arbeit 19 gesunde Rechtshänder im Rahmen einer klinisch-experimentellen fMRT-Studie mit Paradigmen-gestützter GVS untersucht.

Durch einseitige oder beidseitige GVS mit Gleichstrom unterschiedlicher Polaritäten wurde eine Seite entweder inhibiert (Anode) oder stimuliert (Kathode).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Probanden**

An dieser Studie nahmen 19 gesunde erwachsene Personen teil. Diese wurden vornehmlich aus der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München rekrutiert und umfassten 9 männliche und 10 weibliche freiwillige Teilnehmer. Das Alter der ausschließlich rechtshändigen Probanden lag zwischen 19 und 27 Jahren, im Mittel bei 24 Jahren.

Bei jedem Probanden wurde anhand des Händigkeits-Inventars von Oldfield die Händigkeit genau ermittelt [94, 95]. Alle Teilnehmer dieser Studie waren zu 100% Rechtshänder (Test im Anhang).

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um einen reibungslosen und sicheren Ablauf der MRT-Untersuchung zu gewährleisten, wurde vor Beginn jeder Messung im MRT eine eingehende standardisierte Befragung jedes Teilnehmers anhand eines Fragebogens durchgeführt (im Anhang). Kontraindikationen für die Teilnahme an dieser Untersuchung waren vor allem das Vorhandensein eines Schrittmachers, stattgehabter Operationen am Kopf, jegliche Metallteile im und am Körper, Tätowierungen und permanentes Make-Up. Des Weiteren stellten jegliche zentral-neurologische Erkrankungen, vor allem Schwindelsyndrome, aber auch z.B. Epilepsie und neurodegenerative Erkrankungen eine Kontraindikation dar. Auch die Einnahme von zentral-wirksamen Medikamenten wurde ausgeschlossen. Zudem durften die Teilnehmer nicht unter Platzangst leiden und eine Schwangerschaft durfte nicht vorliegen.

Eine Ausnahme stellte das Vorhandensein sogenannter Retainer in der Mundhöhle dar. Dies sind kleine Drähte, die nach abgeschlossener kieferorthopädischer Behandlung hinter den Zahnreihen der Patienten verbleiben, um diese dauerhaft zu

fixieren. Studien haben gezeigt, dass diese kein Artefakt-Risiko darstellen und somit nicht als Kontraindikation für die Teilnahme an einer MRT-Studie anzusehen sind [96].

### 2.1.2 Probandeninformationen und Einwilligungserklärung

Die Teilnehmer wurden bereits bei der Rekrutierung mündlich und auch direkt im Vorfeld des Versuches nochmals mündlich und anhand eines standardisierten Aufklärungsbogens über die Ziele und die Durchführung des Versuches, mögliche Risiken und Komplikationen sowie datenschutzrechtliche Richtlinien informiert. Nachfolgend erteilten die Probanden ihr schriftliches Einverständnis.

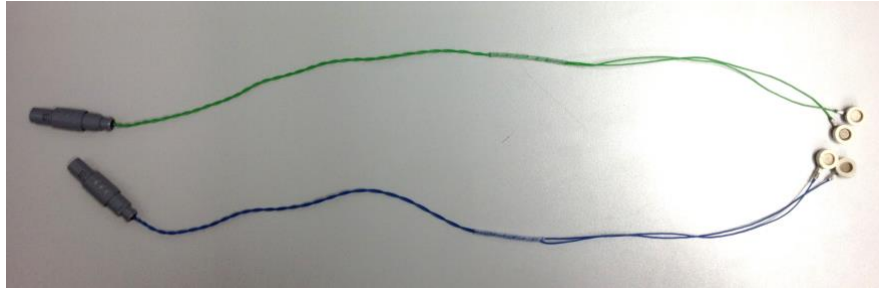
Im Rahmen der Aufklärung wurden die Probanden darauf aufmerksam gemacht, dass es auf Basis der von ihrem Gehirn erhobenen MR-Bilder zu sogenannten Zufallsbefunden kommen kann. Damit sind abnorme Auffälligkeiten der anatomischen Hirnstruktur gemeint, die meist aber keinen Krankheitswert haben. So ergeben sich bei der Hirnforschung mit bildgebenden Verfahren im Allgemeinen nur in ca. 1% der Fälle klinisch bedeutsame Befunde aus zufällig entdeckten Auffälligkeiten [97, 98]. Dennoch wurde den Teilnehmern die Vorgehensweise im Falle eines Befundes erläutert. Die Bilder werden dann zunächst von einem Neuroradiologen beurteilt, der entscheidet, ob die Auffälligkeit einer weiteren genaueren Diagnostik bedarf. Erst dann würde der Proband über den Zufallsbefund informiert und erhielte eine Beratung über das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen.

## 2.2 Technischer Aufbau der galvanischen Stimulation im MRT

Um eine GVS in der Umgebung eines Kernspintomographen mit seinem Magnetfeld durchführen zu können, waren apparative Vorkehrungen und ein spezieller Versuchsaufbau notwendig.

Nach gründlicher Hautreinigung mit einem Peeling über beiden Mastoidknochen sowie im Nacken beidseits paravertebral auf Höhe C7 wurden bei jedem Probanden modifizierte MRT-gängige EMG-Cup-Elektroden über Kontaktgel mit Heftpflastern auf der Haut fixiert.

Elektroden: Modifizierte EMG-Cup-Elektroden fMRI (5kOhm integriert, variable Länge, Standardlänge 120cm, Vertrieb durch MES Medizinelektronik GmbH, Artikelnummer: BP-03060MR12el) (s. Abbildung 6).



**Abbildung 11:** Ein Paar der MRT-gängigen EMG-Cup-Elektroden.

Elektrodengel: Abralyt HiCl, High Chloride (10%) Abrasive Electrolyte Gel, FMS  
Falk Minow Services, Herrsching

Peeling: Es wurde ein handelsübliches Gesichts Peeling Gel der Marke Riva  
Skin Care verwendet.

Stimulatoren: Es wurden zwei baugleiche MRT-taugliche und technisch zertifizierte  
Stimulationsgeräte verwendet (Eigenbau der Arbeitsgruppe), welche  
unter Akkubetrieb laufen und mit einem internen Prozessor einen  
Gleichstromreiz erzeugen (s. Abbildung 12). Ein Notaus-Knopf wurde  
den Probanden in die Hand gegeben, der bei Betätigen sofort den  
Stromkreislauf unterbricht, sowie einen Knopf zur Kontaktaufnahme  
über Lautsprecher mit dem Überwachungsraum.





**Abbildung 12:** Technisch geprüfte und MRT-taugliche Stimulatoren (aus der Arbeitsgruppe) für die galvanische Stimulation im MRT-Scanner.

Lichtleiter: Es handelt sich um ein handelsübliches Glasfaserkabel (s. Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Handelsübliches Glasfaserkabel

Verbindungskabel: Es handelt sich um ein in der Arbeitsgruppe von Ingenieuren speziell entwickeltes, antimagnetisch abgeschirmtes Kabel.  
(s. Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Antimagnetisch abgeschirmtes Verbindungskabel

Es wurde ein separater Computer mit der Steuereinheit des Kernspintomographen verbunden, um diesen extern zu triggern und dadurch einen standardisierten simultanen Ablauf von Stimulation und Datenaufnahme zu gewährleisten. Mit diesem Computer wurde das Stimulationsprogramm über die zwei externen Stimulatoren in dem Programm Matlab 2009 kodiert. Zwei Lichtleiter (einer für links und einer für rechts) wurden durch einen Arbeitskanal in den Scannerraum geleitet, um die dort befindlichen Stimulatorenkästen mit dem Laptop zu verbinden. Diese Maßnahme war notwendig, um keine Radiosignale aus der Umgebung in den Faraday'schen Käfig rund um den Kernspintomographen einzubringen und Artefakte zu vermeiden. Dieser Aufbau ermöglichte es, für die linke und rechte Seite getrennt zu stimulieren, was maßgeblich für den Versuchsablauf war. Ein weiteres, speziell antimagnetisch abgeschirmtes Kabel wurde dazu verwendet, die Gleichstromreize der beiden Stimulatoren an den zwischengeschalteten mechanischen Notausschalter weiter zu leiten. Dieser Schalter verfügte wiederum über zwei Anschlüsse für die Elektrodenkabel, welche bis zu den Probanden reichten.

## 2.3 Versuchsvorbereitung der Probanden

Jeder Proband wurde standardisiert für den Versuch vorbereitet. Die Elektroden wurden beidseits des Kopfes mit der Kathodenseite (-) hinter dem Ohr auf dem Warzenfortsatz (*processus mastoideus*) sowie mit der Anodenseite (+) paravertebral etwa auf Höhe C7 mit 1,25cm schmalen weißen Leukoplast Pflasterstreifen fixiert. Vorher wurde die Haut an diesen Stellen durch Auftragen einer Alkohollösung entfettet und zur Verbesserung der Hautleitfähigkeit mit einem handelsüblichen Gesichtspeeling aufgeraut und mit Kochsalzlösung befeuchtet. Anschließend wurde noch ein handelsübliches Elektrolytgel zwischen Elektrode und Haut appliziert, um die Stromleitung zu optimieren. Mit den angelegten Elektroden wurde der Proband in den Untersuchungsraum geleitet und dort in Rückenlage auf der Liege des Kernspintomographen platziert. Die Elektrodenkabel wurden mit dem griffbereit liegenden Notauskasten der Stromquelle verbunden. Der Proband erhielt zudem einen Knopf zur Kontaktaufnahme mit dem Überwachungsraum in die Hand.

Durch den Gleichstromreiz sollte bei allen Probanden ein möglichst einheitliches Gefühl eines Schwank- oder Kippgefühls des Kopfes induziert werden. Dafür wurde bei jedem Probanden die Reizstärke individuell so eingestellt, dass eine deutliche vestibuläre Reaktion induziert wurde, gleichzeitig aber nur minimale somatosensorische und nozizeptive Effekte einsetzten [40, 41, 55]. Dazu wurde vor den eigentlichen Messungen im MRT die individuell optimale Stromstärke des Stimulus in einem Testlauf mit verschiedenen Stromstärken identifiziert [40].

Während den gesamten Messungen im MRT war der Raum abgedunkelt und die Probanden wurden angewiesen, ihre Augen durchgehend geschlossen zu halten, um den visuellen Einfluss auf die Gleichgewichtsregulation zu minimieren und standardisierte Bedingungen zu erzeugen [93].

Die verwendeten Stromstärken lagen bei dieser Studie im Bereich von 1,25mA bis 3,25mA, im Mittel bei 2,12mA.

Um die Probanden vor dem Lärm des Scanners zu schützen, wurden Ohrstöpsel und Schallschutz Kopfhörer aufgesetzt. Der freie Bereich zwischen Kopfspule und Kopf des Probanden wurde mit Kissen ausgepolstert und zusätzlich die Stirn mit Pflasterstreifen an der Kopfspule fixiert, um Kopfbewegungen während der Messungen auf ein Minimum zu reduzieren.

Über Lautsprecher und eine Gegensprechanlage im Gerät konnte jederzeit Kontakt zwischen Proband und Untersuchern am Steuerpult gehalten werden. Der Proband hielt den Alarmknopf in der Hand.

## 2.4 MRT-Messung

Die Messungen wurden in einem klinischen 3.0 Tesla MRT der Plattform Signa HDx Excite von General Electric (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) und einer Standard 8-Kanal-Kopf-Spule durchgeführt. Für die anatomischen Aufnahmen kam eine Anatomie-Sequenz (FSPGR 3D) mit einem Sichtfeld von 220mm, einer Schichtdicke von 1,4mm und einer Matrix von 256x256 Voxel über eine Dauer von 6:57 Minuten zum Einsatz. Die funktionellen Aufnahmen wurden in drei Durchläufen mit einer Gradientenecho-Sequenz bei einer Echozeit (TE) von 40ms und einer Pulswiederholzeit (TR) von 2740ms über eine Sequenzgesamtzeit von jeweils 7:35 Minuten durchgeführt. Dabei lag ein Sichtfeld von 200mm, eine Schichtdicke von 3,5mm und eine Matrix von 64x64 Voxel vor, d.h. die Voxelgröße betrug 3,125mm x 3,125mm x 3,125mm.

Nach Einsatz der orientierenden *Localizer* Funktion, Feineinstellung und Ausrichtung des zu messenden Kopfbereiches an der Steuerkonsole wurde die  $T_2$  – gewichtete funktionelle Gradientenechosequenz, dreimal unter jeweils genau gleichen Konditionen durchgeführt. Dabei wurden bei jedem Durchlauf 162 funktionelle Bilder, oder auch *echo planar images* (EPI), erzeugt. Der separate Rechner triggert über das Stimulationsprogramm den Kernspintomographen, um die Synchronizität von vestibulärer Stimulation und MRT-Aufnahme sicherzustellen. In einer festgelegten Abfolge wurden die verschiedenen Stimulationskonditionen, wie in Abschnitt 3.5 genauer beschrieben, in Blöcken appliziert. Zwischen jeder dieser drei funktionellen Messungen gab es eine etwa ein bis zwei minütige Pause, in der der Proband über Lautsprecher nach seinem Befinden befragt wurde.

Während der Messungen wurden etwaige größere Kopfbewegungen, die zu einer Verschlechterung der Bildqualität führen würden, auf der Steuerkonsole angezeigt. In einem solchen Falle erfolgte ein zusätzlicher Durchlauf der betreffenden fMRI Sequenz am Ende des Protokolls. Die Artefakt-überlagerten Bilder wurden verworfen.

Nach Abschluss der im Regelfall drei fMRI Sequenzen wurde noch eine Messung mit einer hochauflösenden T<sub>1</sub> – gewichteten FSPGR Anatomie Sequenz durchgeführt.

Diese detaillierten Aufnahmen der anatomischen Hirnstrukturen erlaubten ein späteres korrektes Ausrichten der weniger detaillierten funktionellen Aufnahmen. (Untersuchungsprotokoll im Anhang)

## 2.5 Stimulationsparadigma in der fMRT

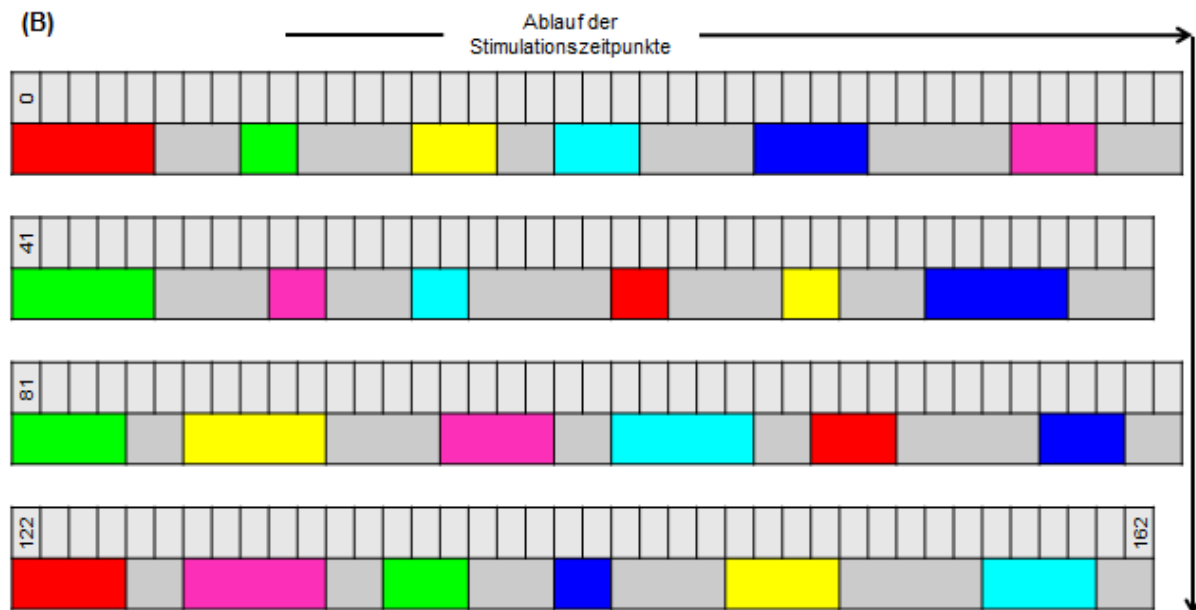
Um bei den Probanden verschiedene galvanisch-vestibuläre Reizsituationen in einer Messung registrieren zu können, die dieser nicht antizipieren kann, wurde ein in Stimulationsdauer und -seite pseudo-randomisiertes fMRT-Stimulationsmuster im Block-Design mit intermittierenden Ruhephasen und alternierenden Blocklängen entwickelt.

Die An- und Ausschalteffekte wurden getrennt als event-related angesehen und analysiert. Alle Probanden berichteten in Übereinstimmung mit der Literatur, dass sie den stärksten vestibulären Effekt während des Anschaltens des Stromes wahrnahmen und dieser Effekt rasch wieder abklang. Zum Zeitpunkt des Abschaltens kam es zu einem schwächeren vestibulären Effekt in entgegengesetzter Richtung verglichen mit dem Anschalteffekt. Bei paravertebral-Stimulation ohne vestibuläre Effekte hielten hingegen die sensorischen Begleiteffekte in Form von Hautbrennen oder lokalem Hitzegefühl über die gesamte Stimulationsdauer (Stimulationsblock) an. Es wurden folgende sechs Stimulationskonditionen in randomisierter Reihenfolge jeweils vier Mal in jeweils unterschiedlicher Blocklänge bei jedem Probanden appliziert: Unilateral über der linken Kathode, unilateral über der rechten Kathode, unilateral über der linken Anode, unilateral über der rechten Anode, bilateral über der linken Kathode und bilateral über der rechten Kathode. Die Stimulationszeitpunkte korrelierten in ihrem Ablauf mit der Erstellung der Bilderserie mit 162 Aufnahmen in der fMRT. Jeder Stimulationszeitpunkt konnte aufgrund der Synchronisierung zwischen Steuereinheit und Stimulationsprogramm exakt den Aufnahmen der Bilderserie jedes Probanden zugeordnet werden. Insgesamt wurden für jede Stimulationskondition pro Proband 14 Scans aufgenommen (s. Abbildung 15).

(A)

		Stimulationskonditionen					
		Unilateral linke Kathode an	Unilateral rechte Kathode an	Unilateral linke Anode an	Unilateral rechte Anode an	Bilateral linke Kathode an	Bilateral rechte Kathode an
Stimulationszeitpunkte	Stimulationszeit - punkt bei der 1. Wiederholung	19-22 (3)	14-17 (3)	8-10 (2)	35-38 (3)	26-30 (4)	0-5 (5)
	Stimulationszeit - punkt bei der 2. Wiederholung	55-57 (2)	68-70 (2)	41-46 (5)	49-51 (2)	73-78 (5)	62-64 (2)
	Stimulationszeit - punkt bei der 3. Wiederholung	102-107 (5)	87-92 (5)	81-85 (4)	96-100 (4)	117-120 (3)	109-112 (3)
	Stimulationszeit - punkt bei der 4. Wiederholung	156-160 (4)	147-151 (4)	135-138 (3)	128-133 (5)	141-143 (2)	122-126 (4)

(B)



**Abbildung 15:** (A) Dargestellt sind die 6 Stimulationskonditionen (farbkodiert) sowie die jeweiligen Stimulationszeitpunkte in Korrelation zu den Aufnahmen der Bilderserie in der fMRT-Messung. Es sind die genauen Zeitpunkte des Anschaltens und des Abschaltens festgelegt; die Blocklänge ist in Klammern angegeben. Innerhalb des Messzeitraumes über jeweils 162 Aufnahmen tritt jede Stimulationskondition je gleichwertig 4 Mal ein (4 Wiederholungen). (B) Darstellung eines Stimulationsdurchlaufs, wie er bei jedem Probanden 3 Mal durchgeführt wurde. Die Abbildung illustriert den Ablauf der Stimulationen (farbkodiert) und den Ruhe-Blöcken (grau kodiert, 2-5 Aufnahmen) beginnend bei der Bildaufnahme „0“ bis zur Bildaufnahme Nummer „162“. Die Blocklängen alternieren für jede Stimulation ebenfalls über eine Dauer von 2 bis 5 Aufnahmen. Dies geschieht für jede Kondition gleichwertig. Legende:

**Cyan:** Unilateral linke Kathode an;  
**Gelb:** Unilateral rechte Kathode an;  
**Grün:** Unilateral linke Anode an;

**Pink:** Unilateral rechte Anode an  
**Blau:** Bilateral linke Kathode an  
**Rot:** Bilateral rechte Kathode an

## 2.6 Auswertung der fMRT-Daten

Die Rohdaten-Verarbeitung und statistische Auswertung der fMRT-Daten erfolgte mit dem Programm SPM5 (*Statistic Parametric Mapping*) integriert in Matlab inklusive aller Updates der Software bis zum Jahre 2009 [<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>].

### 2.6.1 Preprocessing

Erst erfolgte die Bewegungskorrektur der Datensätze. Die Gesamtheit der funktionellen Bilder aller drei Durchläufe eines jeden Probanden wurde an der ersten Aufnahme des ersten Durchlaufes ausgerichtet, um das *mean image* festzulegen. Die anatomische Aufnahme wurde mit dem *mean image* der funktionellen Aufnahmen anhand des Nullpunktes im Bereich der vorderen Kommissur abgeglichen. Die Normalisierung und Segmentierung der koregistrierten Aufnahmen erfolgte unter Nutzung eines standardisierten Gehirns (*Montreal Neurological Institute*) [99]. Die nach diesem Schritt festgelegte Voxelgröße betrug  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  für die funktionellen Aufnahmen und  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  für die anatomische Aufnahme. Die funktionellen Aufnahmen wurden räumlich mit einem dreidimensionalen Gauß'schen Kern von 8mm FWHM geglättet. Die statistische Analyse beinhaltete eine Hochpassfilterung (*high-pass filter*) jeder Voxel-Zeit-Achse mit einer Grenzfrequenz von 0.009 Hz (Grenzzeitraum von 108,8 Sekunden). Der Grenzzeitraum wurde unter Berücksichtigung des Nyquist-Shannon-Abtasttheorems als doppelter Wert des längsten Zeitintervalls zwischen den Anschalteffekten zwischen zwei identischen Stimulationskonditionen bestimmt. Das Prinzip dieses Ansatzes ist, dass jede Abweichung, die auf einem längeren Intervall als diesem Grenzzeitraum basiert (beispielsweise Drift des Scanners oder des Probanden), als nicht stimulationsbedingt eingestuft wird und durch den Hochpassfilter entfernt werden konnte.

### 2.6.2 Statistische Auswertung

Die Daten wurden unter Verwendung des allgemeinen linearen Modells (*GLM*), implementiert in SPM5, analysiert. Die Effekte der GVS-Konditionen wurden separat in den prozessierten funktionellen Aufnahmen als Kontraste dargestellt und mittels einer Kombination von Event- und Block-Regressoren beschrieben [41]. Die Stimulationsperioden wurden als Block-Regressoren modelliert und, separiert für

Blöcke mit Stimulation links, rechts (jeweils Kathoden und Anoden) oder bilateral (Kathoden), mit einer vereinheitlichten HRF verbunden. Zusätzlich wurden die Anschaltphasen der GVS als Events modelliert und ebenfalls mit einer vereinheitlichten HRF verbunden. Dies geschah wiederum separat für links, rechts (Kathoden und Anoden) und bilateral (Kathoden). Entsprechend enthielt die Design-Matrix für den ersten Schritt der statistischen Analyse sechs Regressoren für die Stimulation und einen konstanten Regressor pro Durchlauf der funktionellen Messungen. Weiterhin wurden lineare Kontraste (Differenzen zwischen den Stimulationsperioden und Ruhe) jeweils getrennt für den Blockeffekt, den Anschalteffekt und den Ausschalteffekt definiert, um repräsentative Aktivierungskarten für die jeweiligen Effekte der entsprechenden Regressoren für jeden Probanden zu berechnen: linke Kathode an, rechte Kathode an, linke Anode an, rechte Anode an, bilateral linke Kathode an, bilateral rechte Kathode an. Daraus resultierten die BOLD-Kontraste, welche mittels paarweisen t-Tests den entsprechenden kortikalen Regionen zugeordnet werden konnten. Die Nomenklatur der Hirnareale erfolgte unter Zuhilfenahme der „FSL Toolbox“, „FSL View“ und der „Atlas Toolbox“ implementiert in SPM. Die verwendeten Atlanten waren der „Juelich Histological Atlas“ und der „Harvard-Oxford Cortical / Subcortical Structural Atlas“. Die Einträge der Atlanten wurden an Koordinaten der maximalen Hirnaktivierungen abgefragt und in eine Tabelle übertragen, gemeinsam mit der Angabe der Clustergröße in Voxeln und dem Signifikanzwert (Tabellen im Anhang).

Um die Frage zu beantworten, ob die links- oder rechtshemisphärischen Kortexareale auf die jeweilige GVS-Kondition unterschiedlich reagieren und somit relevante Hemisphärendifferenzen vorhanden sind, wurden die BOLD-Amplituden in den Hirnaufnahmen räumlich links/rechts in Bezug zur Mittellinie gespiegelt und mit den nicht gespiegelten BOLD-Kontrasten durch paarweise t-Tests statistisch verglichen. Dieses Vorgehen ermöglichte es, Aussagen über die Symmetrie der Aktivierungseffekte durch GVS in der linken und rechten Hemisphäre zu treffen.

Die BOLD-Kontraste der einzelnen Probanden aus dem ersten Analyseschritt (first level), wurden im zweiten Analyseschritt auf Gruppenebene statistisch miteinander verglichen (second level) [47]. Um den Einfluss der Stimulationsseite und der Polarität auf die BOLD-Amplituden einzuschätzen und zu verallgemeinern wurde in einer ANOVA (Varianzanalyse) das Ausmaß der Variabilität durch diese Faktoren geschätzt



und mit der gesamten Variabilität verglichen. Daraufhin wurden die Daten hinsichtlich der Lokalisation der BOLD-Kontrast-Anstiege evaluiert und mit den Faktorkombinationen vergleichend korreliert.

Auch wurden mittels *event-related averaging* (ERA) zeitliche Abläufe relativ zu dem Beginn der Stimulation (GVS Anschalteffekt) analysiert und in Form von Graphen, erstellt durch rfxplot, einem Werkzeug in dem für die Datenbearbeitung benutzten SPM, dargestellt. Dadurch sollte gezeigt werden, dass die BOLD-Antwort auf die jeweilige Stimulation (GVS Anschalteffekt) einen spezifischen signifikanten Ausschlag geliefert hat und dann nicht in Sättigung gegangen ist (rascher Abfall der Kurve nach Erreichen der maximalen Amplitude), um bei annehmbarem Magnetvestibulärstimulationseffekt, wie in 1.5.2 erläutert, die Unabhängigkeit von dem verwendeten Magnetfeld nachzuweisen (Vernachlässigbarkeit des Magnet-vestibulärstimulationseffekts) [88]; [<http://rfxplot.sourceforge.net/>]. Weiterhin wird dadurch auch die Unabhängigkeit von der Block-Kondition der GVS gezeigt. Die beschriebene Darstellung des zeitlichen Ablaufs der GVS und des damit verbundenen BOLD-Kontrast-Verlaufs ist neben statistischen Tests ein weiteres geeignetes Modell, um den Einfluss rein des Anschalteffektes der GVS graphisch darzustellen.

Für die Analysen wurde eine Signifikanzschwelle von  $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche (FWE und teilweise FDR), angelegt. Die Clustergröße für die signifikanten Aktivierungsmuster für die verschiedenen Anschalteffekte lag bei einem Minimum von 15 Voxel. Da die GVS einen relativ milden vestibulären Stimulus darstellt wurde zu illustrativen Zwecken bei vergleichenden (überlappenden) räumlichen Darstellungen von Aktivierungsclustern zusätzlich eine unkorrigierte Schwelle von  $p < 0,001$  angewandt.

### 3 Ergebnisse

Die Vergleiche der verschiedenen galvanisch-vestibulären Stimulationskonditionen mit der Ruhekondition bestätigten die Ergebnisse früherer Bildgebungsstudien. Die folgenden sechs GVS-Konditionen wurden isoliert betrachtet untersucht: unilateral über der linken Kathode, unilateral über der rechten Kathode, unilateral über der linken Anode, unilateral über der rechten Anode, bilateral über der linken Kathode und bilateral über der rechten Kathode. Dabei wurden die Anschalt-, die Ausschalteffekte und die Effekte über die gesamte Stimulationsdauer (Block) getrennt analysiert.

#### 3.1 Stimulationskonditionen ohne signifikante Effekte

Die Auswertung der gesamten Stimulationsblöcke (Block) im Vergleich zu den Ruheblöcken ergab für alle sechs Stimulationskonditionen jeweils keine signifikanten Ergebnisse unter der gegebenen strengen Signifikanzschwelle mit Korrektur für multiples Testen. Auch die Auswertung der Ausschalteffekte der GVS gegenüber der Ruhebedingung ergab keine signifikanten Aktivierungscluster.

Ferner erbrachte die unilaterale GVS mit der Anode auf dem rechten oder linken Mastoid hinsichtlich der Anschalteffekte keine signifikanten Anstiege im BOLD-Signal bei FWE- und FDR-Korrektur. Auch die Prüfung der bilateralen gegen die unilaterale GVS nach rechts oder links blieb ohne signifikanten Anschalteffekt.

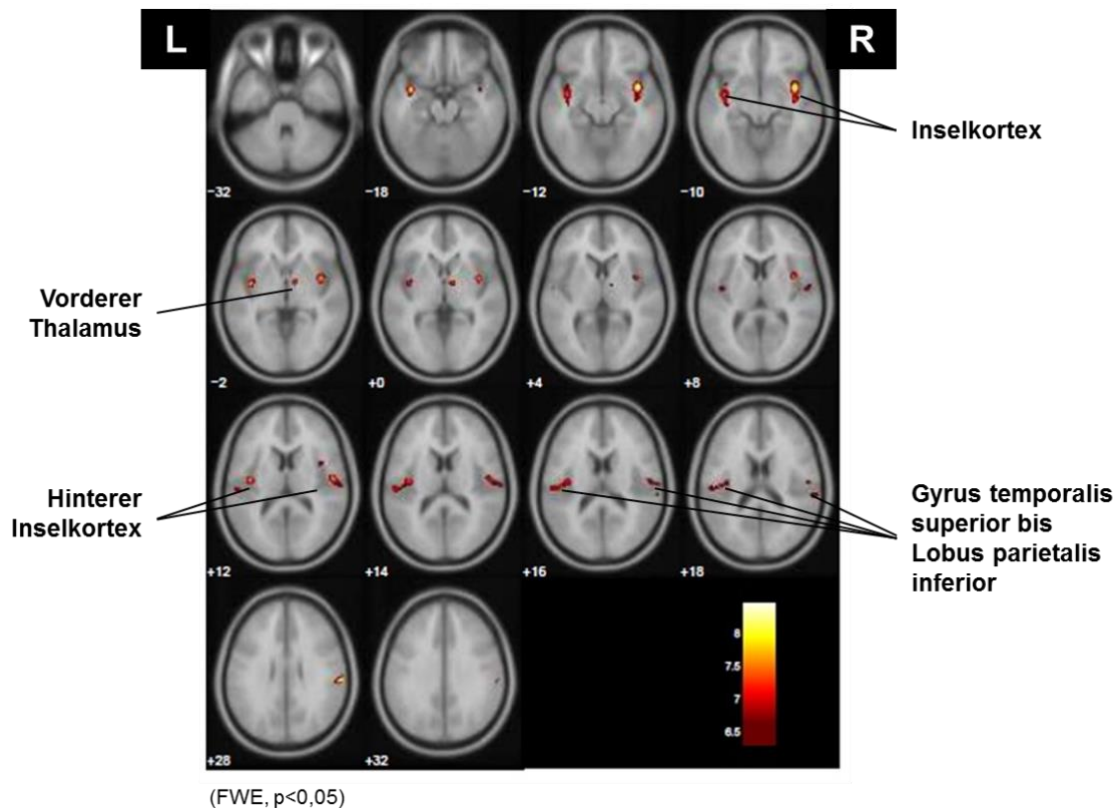
Im Folgenden werden daher nur die signifikanten Ergebnisse für die Anschalteffekte unter den verschiedenen Stimulationskonditionen genauer betrachtet. Die Lokalisation der jeweiligen Anschalteffekte ist auch in Tabelle 1 im Anhang ersichtlich.

#### 3.2 Stimulationskonditionen mit signifikanten Anschalteffekten

##### 3.2.1 Gesamtheit aller Anschalteffekte

Für alle sechs Stimulationskonditionen zusammen zeigten sich für die Anschalteffekte gegenüber der Ruhebedingung bilaterale Aktivierungen, prädominant in der rechten nicht-sprachdominanten temporo-parietalen Hemisphäre, im mittleren und hinteren Inselkortex (BA 13; 21), im sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43), im Gyrus temporalis superior (BA 22) und parietalen Operculum des unteren

Parietalappens (OP 1,3,4). Rechtshemisphärisch fand sich ausschließlich im vorderen Thalamus ein Aktivierungscluster (s. Abbildung 16).

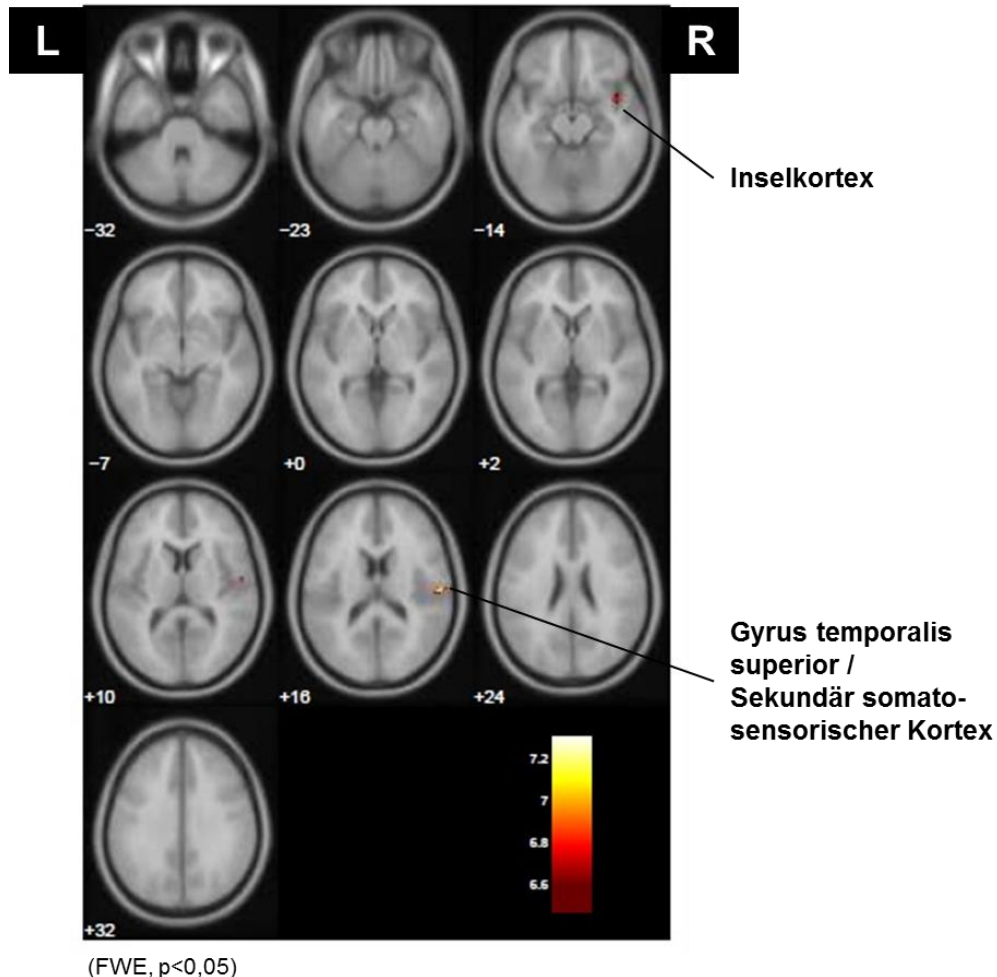


**Abbildung 16:** Darstellung der Gesamtheit der signifikanten Anschalteffekte der GVS überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT. Das Signifikanzniveau ist farbkodiert repräsentiert, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der abgebildeten Skala dem Schwellenwert von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt (von  $t = 6,5$  bis  $t = 8$ ). Es zeigten sich signifikante Aktivierungen in vestibulären Kortexarealen beider Hemisphären mit der höchsten Amplitude im Bereich der rechten mittleren und hinteren Insel.

### 3.2.2 Bilaterale GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid

Während bilateraler galvanischer vestibulärer Stimulation mit der Kathode auf dem linken Mastoid waren alle signifikanten Aktivierungscluster kontralateral der Stimulationsseite in der nicht-sprachdominanten rechten Hemisphäre, speziell im rechten sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40), im Gyrus temporalis superior (BA 22), im parietalen Operculum (OP1) sowie im rechten mittleren Inselkortex lokalisiert (BA 13) (s. Abbildung 17).

Eine entsprechende Prüfung der Hemisphärendominanz mittels räumlicher links/rechts Spiegelung in Bezug zur Mittellinie und paarweisen t-Tests folgt in vergleichenden Betrachtungen in Abschnitt 3.3.

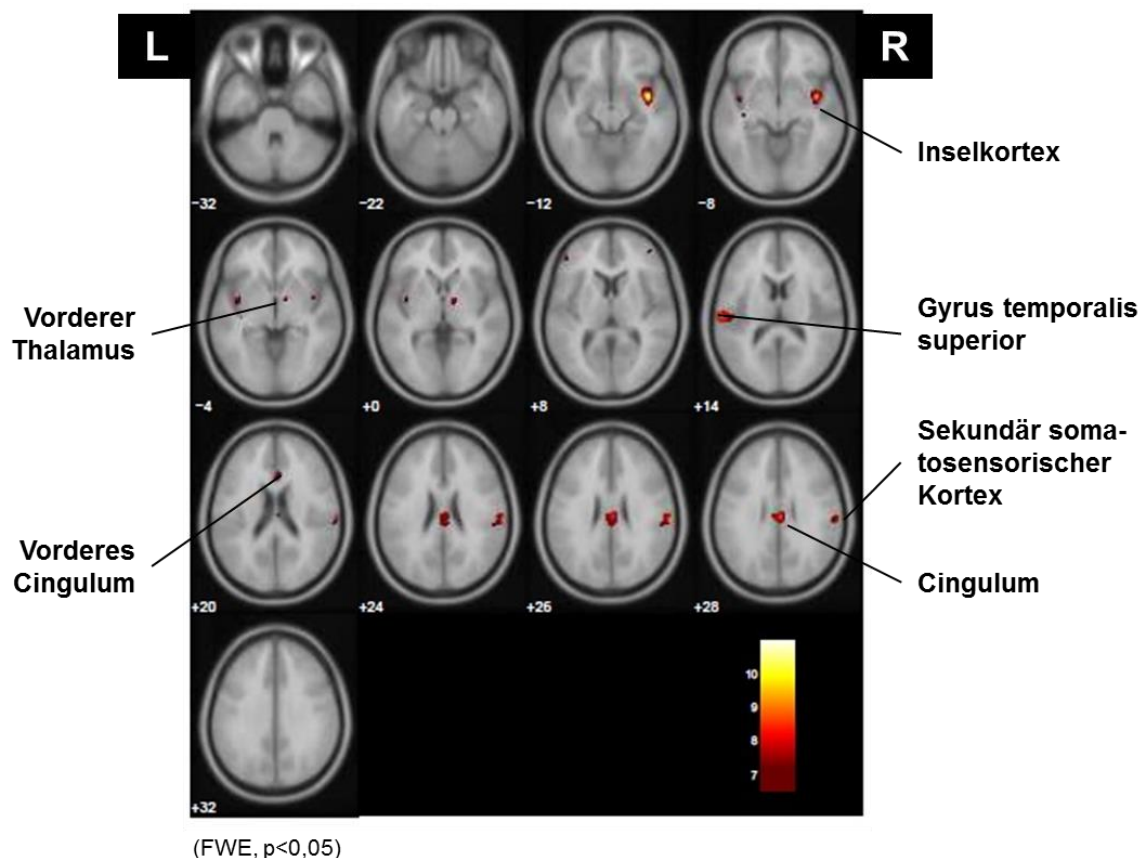


**Abbildung 17:** Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der bilateralen GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT. Das Signifikanzniveau ist farbkodiert repräsentiert, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der abgebildeten Skala dem Schwellenwert von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt (von  $t = 6,6$  bis  $t = 7,2$ ). Alle signifikanten Aktivierungscluster fanden sich kontralateral zur Stimulationsseite in vestibulären Kortexarealen der rechten Hemisphäre.

### 3.2.3 Bilaterale GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid

Bei dieser Stimulationskondition fanden sich signifikante Signalanhebungen in beiden Hemisphären mit einem Überwiegen der Aktivierungen in der rechten nicht-sprachdominanten Hemisphäre. Rechtshemisphärisch waren der mittlere und hintere Inselkortex (BA 13), der rechte sekundär somatosensorische Kortex (BA 40; 43) mit

parietalem Operculum (OP1), Gyrus temporalis superior (BA 22), der vordere Thalamus sowie weniger signifikant der vordere und hintere cinguläre Kortex (BA 6; 33) aktiviert. Linkshemisphärisch fanden sich signifikante Cluster im linken mittleren und hinteren Inselkortex (BA 21) und im sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43) (s. Abbildung 18).

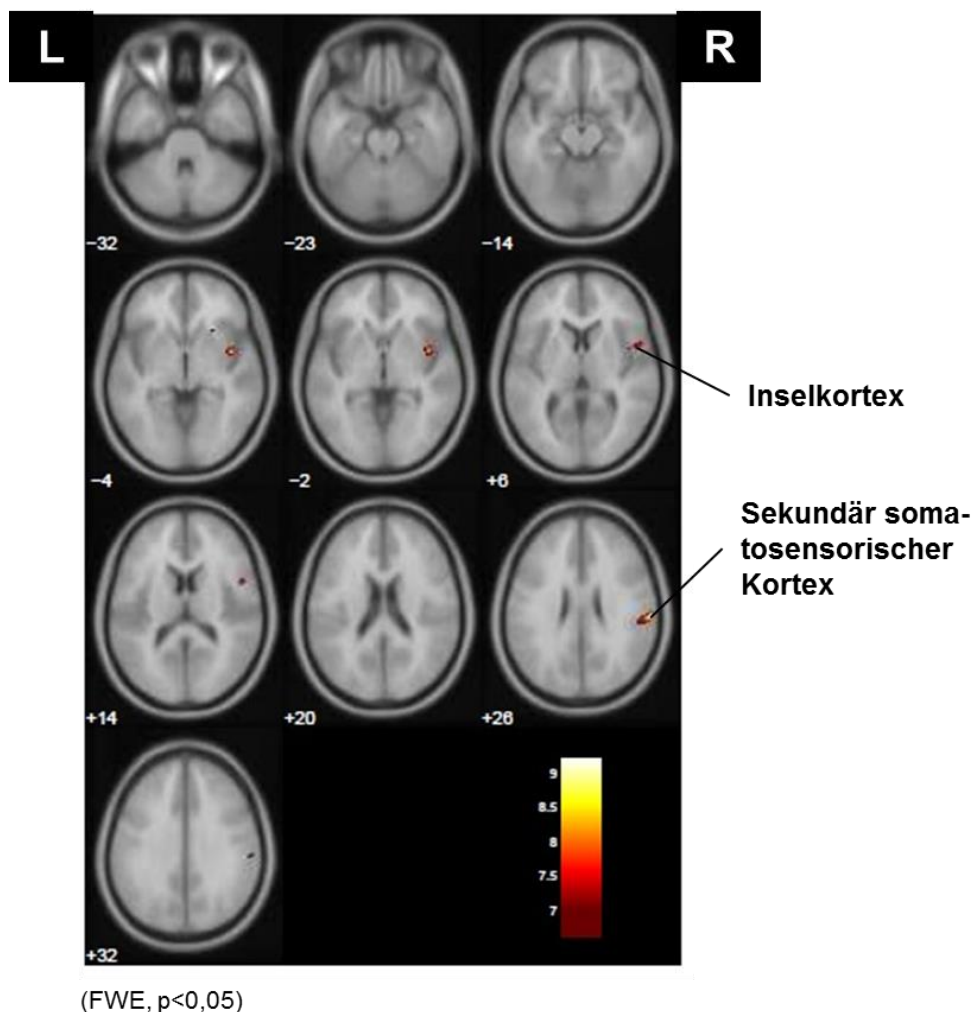


**Abbildung 18:** Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der bilateralen GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT. Das Signifikanzniveau ist farbkodiert repräsentiert, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der abgebildeten Skala dem Schwellenwert von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt (von  $t=7$  bis  $t=10$ ). Es fanden sich bihemisphärische Aktivitätscluster mit einem Überwiegen vor allem in der rechtshemisphärischen mittleren und hinteren Inselregion.

### 3.2.4 Unilaterale GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid

Es fanden sich in diesem Kontrast signifikante Signalanhebungen im Vergleich zur Ruhekondition fast ausschließlich kontralateral der Stimulationsseite in der nicht-sprachdominanten rechten Hemisphäre, insbesondere im rechten sekundär somatosensorischen Kortex mit Lobus parietalis inferior (BA 40), im rechten unteren

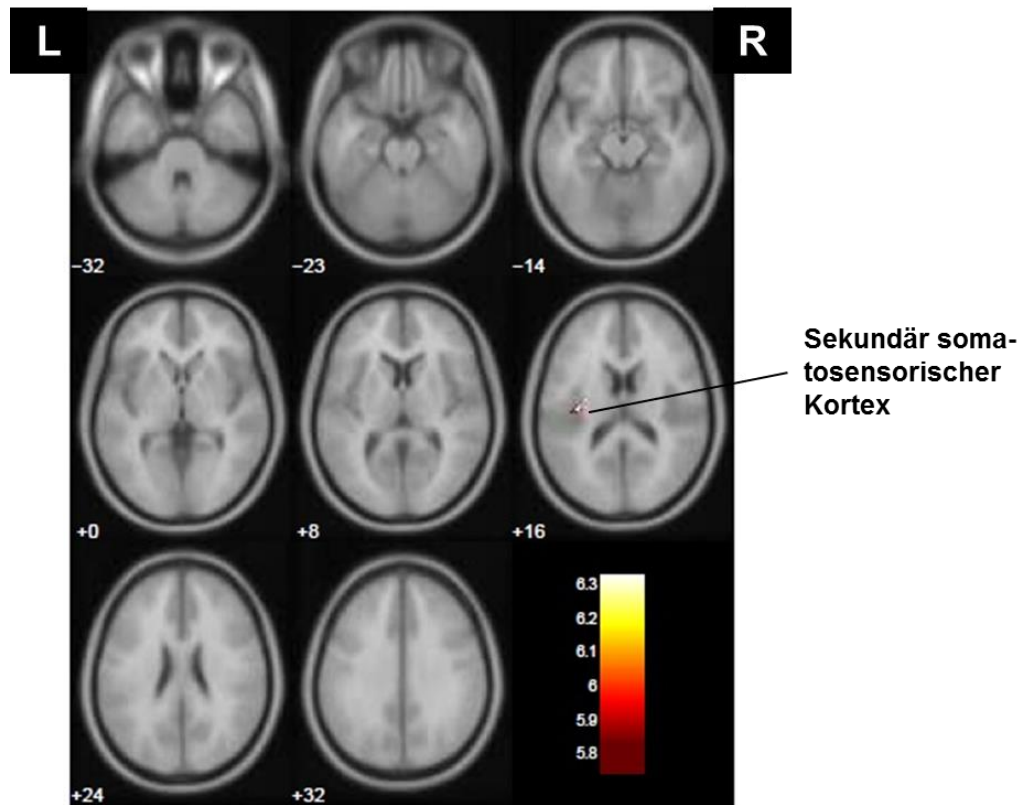
Parietallappen (BA 3ab) sowie im rechten mittleren und hinteren Inselkortex (BA 13) (s. Abbildung 19).



**Abbildung 19:** Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der unilateralen GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT. Das Signifikanzniveau ist farbkodiert repräsentiert, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der abgebildeten Skala dem Schwellenwert von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt (von  $t = 7$  bis  $t = 9$ ). Es fanden sich signifikante Signalanhebungen ausschließlich kontralateral der Stimulationsseite in der nicht-sprachdominanten rechten Hemisphäre in der Insel sowie im sekundär somatosensorischen Kortex.

### 3.2.5 Unilaterale GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid

Bei dieser Stimulationskondition fanden sich bei FWE-Korrektur keine signifikanten Signalanhebungen. Bei Senkung der Signifikanzschwelle auf FDR-Korrektur zeigten sich BOLD-Signalanstiege lediglich im linkshemisphärischen sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43) (s. Abbildung 20).



(FDR,  $p < 0,05$ )

**Abbildung 20:** Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der unilateralen GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT. Das Signifikanzniveau ist farbkodiert repräsentiert, wobei das dunkle Rot am unteren Ende der abgebildeten Skala dem Schwellenwert von  $p < 0,05$  (FWE-korrigiert) entspricht und die Signifikanz zum hellen Gelb am oberen Ende der Skala hin zunimmt (von  $t = 5,8$  bis  $t = 6,3$ ). Es fand sich lediglich ein Aktivitätscluster im linkshemisphärischen sekundär somatosensorischen Kortex.

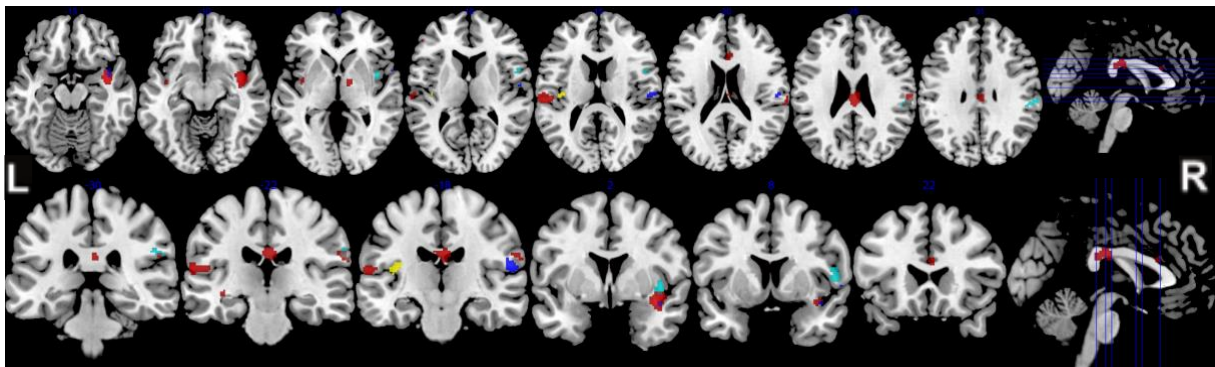
### 3.3 Vergleichende Betrachtungen

Die in 3.2.2 bis 3.2.5 für die Anschalteffekte der einzelnen Stimulationskonditionen dargestellten signifikanten ( $p < 0,05$ ) Anschalteffekte (bilateral über der linken Kathode, bilateral über der rechten Kathode, unilateral über der linken Kathode und unilateral über der rechten Kathode) werden im Folgenden statistisch und bildlich vergleichend (überlappend) betrachtet, um die räumliche Verteilung der Aktivitätscluster sowie Hemisphärendifferenzen zu verdeutlichen. Ferner werden die Stimulationskonditionen GVS unilateral über der linken Anode sowie unilateral über der rechten Anode, die nur unkorrigiert per  $p < 0,001$  Effekte zeigten, mit dargestellt und in den Kontext der oben genannten Aktivitätsverteilung eingebunden.



### 3.3.1 Überlappende Darstellung sämtlicher korrigierter Anschalteffekte

Die überlappende bildliche Darstellung zeigt sämtliche signifikanten Anschalteffekte (bi- und unilateral über der linken Kathode, bi- und unilateral über der rechten Kathode) (FWE-korrigiert,  $p < 0,05$ ) (Erläuterung der Methode in 2.6.2). Es zeigt sich ein bilaterales Aktivierungsmuster vestibulärer Netzwerkareale, wie dem mittleren und hinteren Inselkortex (BA 13; 21), dem sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43) mit parietalem Operculum (OP 1,3,4), Gyrus temporalis superior sowie dem Cingulum (BA 6) und dem rechten vorderen Thalamus mit insgesamt Betonung der rechten nicht-sprachdominanten Hemisphäre. Mit Augenmerk auf den Zusammenhang der Aktivierungscluster mit der jeweiligen Stimulationskondition zeigen sich während der uni – und bilateralen Stimulation über der linken Kathode (Cyan und Blau markiert in Abb. 21) BOLD-Kontrast-Anstiege prädominant kontralateral zur Stimulationsseite in der nicht-sprachdominanten rechten Hemisphäre. Während bilateraler GVS über die rechte Kathode (Rot markiert in Abb. 21) kommt es zu bihemisphärischen BOLD-Kontrast-Anstiegen in vestibulären Kortexarealen ohne Hemisphärendominanz. Die unilaterale Stimulation über die rechte Kathode (Gelb markiert in Abb. 21) bewirkt lediglich eine schwache Aktivierung im kontralateral zur Stimulationsseite gelegenen linkshemisphärischen hinteren Inselkortex (BA 13; 21) (s. Abbildung 21).



**Abbildung 21:** Überlappende Darstellung sämtlicher FWE-korrigierter und signifikanter ( $p < 0,05$ ) Anschalteffekte während GVS in axialer (oben) und koronarer (unten) Schnittführung. Dabei entsprechen die Farben dem Anschalteffekt jeweils einer Stimulationskondition.

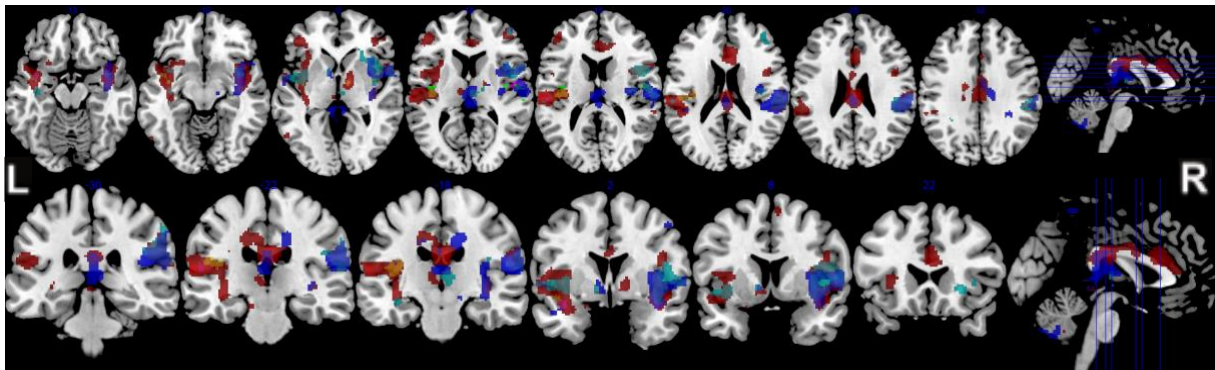
**Blau:** Bilateral linke Kathode an  
**Cyan:** Unilateral linke Kathode an  
**Rot:** Bilateral rechte Kathode an  
**Gelb:** Unilateral rechte Kathode an



### 3.3.2 Überlappende Darstellung sämtlicher nicht-korrigierter Anschalteffekte

Bei Verwendung der auf  $p < 0,001$  herabgesetzten Signifikanzschwelle kommen bei allen sechs Stimulationskonditionen Aktivierungscluster zur Darstellung (Abbildung 22). Es fanden sich ausgedehnte bilaterale Aktivierungscluster in vestibulären Netzwerkarealen wie dem gesamten Inselkortex (BA 13; 21) sowie temporo-parietal (BA 13; 20; 21; 39), dem sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43) mit parietalem Operculum (OP 1,3,4) dem primär somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis (BA 1; 2; 3b; 4a; 6) sowie dem Cingulum (BA 6) und dem Thalamus. Auch hierbei zeigt sich eine Prädominanz rechtshemisphärischer Areale. Bei der uni – und bilateralen Stimulation über der linken Kathode (Cyan und Blau markiert in Abb. 22) findet sich ein vorwiegend kontralaterales Aktivierungsmuster in der rechten Hemisphäre. Während uni – und bilateraler Stimulation über die rechte Kathode (Gelb und Rot markiert in Abb. 22) zeigten sich Aktivierungscluster überwiegend linkshemisphärisch, was unter der FWE-korrigierten Signifikanzschwelle ( $p < 0,05$ ) in Abbildung 21 noch nicht zur Darstellung kam.

Zusammengefasst zeigten sich zwei Faktoren, die das kortikale Aktivierungsmuster beeinflussen: Zum einen eine Hemisphärendominanz für die nicht-sprachdominante rechte Hemisphäre (während uni- und bilateraler Stimulation über die linke Kathode) und zum anderen eine vorwiegend kontralaterale Projektion bei uni– und bilateraler Stimulation über der linken und rechten Kathode. Eine kontralaterale Projektion kam bei Stimulation über der linken oder rechten Anode auch bei auf nicht-korrigierter Signifikanzschwelle ( $p < 0.001$ ) nicht zur Darstellung.



**Abbildung 22:** Überlappende Darstellung sämtlicher nicht-korrigierter ( $p < 0,001$ ) Anschalteffekte während GVS in axialer (oben) und koronarer (unten) Schnittführung

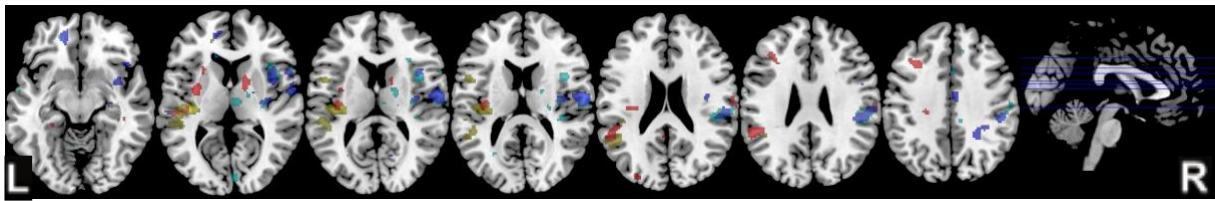
**Blau:** Bilateral linke Kathode an  
**Cyan:** Unilateral linke Kathode an  
**Grün:** Unilateral linke Anode an  
**Rot:** Bilateral rechte Kathode an  
**Gelb:** Unilateral rechte Kathode an  
**Pink:** Unilateral rechte Anode an

### 3.3.3 Gespiegelte Darstellung nicht-korrigierter bilateraler und unilateraler Anschalteffekte über den Kathoden

In 3.3.1 und 3.3.2 wurde deutlich, dass zum ersten die Stimulationen über die Kathoden die deutlichsten BOLD-Aktivierungen in den korrespondierenden Kortexarealen liefern und zum zweiten eine Dominanz der Aktivierungen in der zur Stimulationsseite kontralateral gelegenen Hemisphäre vorliegt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der räumlichen links/rechts Spiegelung der Maxima in den kortikalen Aktivierungsclustern in Bezug zur Mittellinie dargestellt und mit den nicht gespiegelten BOLD-Kontrasten durch paarweise t-Tests ( $p < 0,05$ ) statistisch auf Hemisphärendifferenzen verglichen (Methodik in 2.6.2).

Während uni- und bilateraler Stimulation über der linken Kathode (Cyan und Blau in Abb. 23) zeigt sich, auch nach gespiegelter Darstellung, weiterhin eine dominante Aktivierung vestibulärer Areale kontralateral zur Stimulationsseite, insbesondere temporo-parietal (inklusive Inselkortex und sekundär somatosensorischem Kortex). Auch während uni- und bilateraler Stimulation über der rechten Kathode (Gelb und Rot in Abb. 23) dominieren Aktivitätscluster im Inselkortex, dem unteren Parietallappen sowie im sekundär somatosensorischen Kortex kontralateral zur Stimulationsseite. Zusammengefasst lässt sich auch nach statistischer Berechnung mit gespiegelten Daten eine vorwiegend kontralaterale Projektion in vestibuläre Kortexareale bei uni- und bilateraler Stimulation über die linke bzw. rechte Kathode mit den stärksten

Amplituden kontralateral zur linksseitigen Kathodenstimulation bestätigen (s. Abbildung 23).



**Abbildung 23:** Überlappende Darstellung nicht-korrigierter bilateraler und unilateraler Anschalteffekte über die Kathoden während GVS in axialer Schnittführung nach statistischem Vergleich ( $p < 0,05$ ) der links/rechts gespiegelten BOLD-Kontraste im Bezug zur Mittellinie.

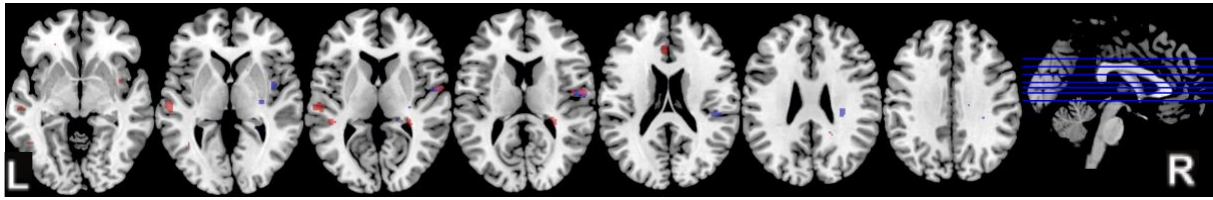
**Blau:** Bilateral linke Kathode an  
**Cyan:** Unilateral linke Kathode an  
**Rot:** Bilateral rechte Kathode an  
**Gelb:** Unilateral rechte Kathode an

### 3.3.4 Gespiegelte Darstellung nicht-korrigierter unilateraler Anschalteffekte über den Anoden

In 3.3.2 überwogen im Rahmen der überlappenden Darstellung sämtlicher nicht-korrigierter Anschalteffekte die Aktivitätscluster während der Kathodenstimulation. BOLD-Kontrast-Anstiege bei Stimulation über die linke oder rechte Anode konnten auch nicht-korrigiert und unter  $p < 0.001$  nicht herausgefiltert werden. Hier werden singularär die BOLD-Amplituden in den Hirnaufnahmen während Anodenstimulation räumlich links/rechts in Bezug zur Mittellinie gespiegelt und mit den nicht-korrigierten nicht gespiegelten BOLD-Kontrasten während Anodenstimulation durch paarweise t-Tests statistisch auf Aktivierungslokalisationen und Hemisphärendifferenzen untersucht.

Es zeigen sich bei der unilateralen Stimulation über die linke Anode (Blau in Abb. 24) BOLD-Kontrast-Anstiege kontralateral der Stimulationsseite im Inselkortex. Während der unilateralen Stimulation über die rechte Anode (Rot in Abb. 24) fanden sich BOLD-Kontrast-Anstiege wiederum bevorzugt kontralateral der Stimulationsseite im Inselkortex.

Zusammengefasst zeigte sich auch bei uni- und bilateraler Stimulation über die Anoden eine vorwiegend kontralaterale Projektion, wenngleich dieser Effekt im Vergleich zu den Ergebnissen der Kathodenstimulation deutlich schwächer ausgeprägt war.



**Abbildung 24:** Überlappende Darstellung gespiegelter nicht-korrigierter unilateraler Anschalteffekte während GVS über die Anoden in axialer Schnittführung und nach statistischem Vergleich ( $p < 0,05$ ) der links/rechts gespiegelten BOLD-Kontraste im Bezug zur Mittellinie.

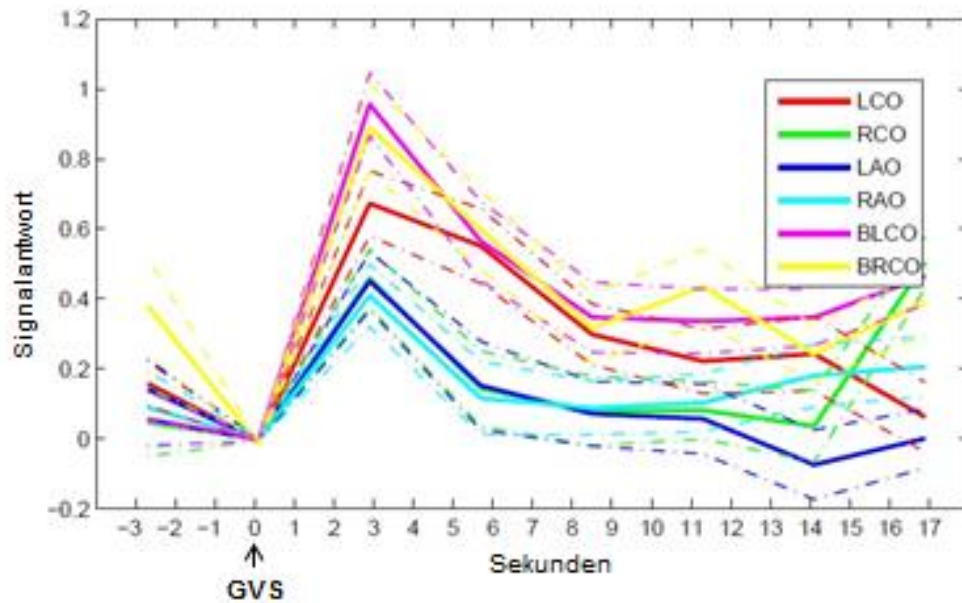
**Blau:** Unilateral linke Anode an;  
**Rot:** Unilateral rechte Anode an.

### 3.4 Untersuchung des Einflusses der magnetvestibulären Stimulation durch ERA und rfxplot

Durch die Analyse des zeitlichen Graphenverlaufs relativ zum Beginn der GVS (Anschalteffekt) wird untersucht, ob der Einfluss der magnetvestibulären Stimulation zu vernachlässigen und damit eine Unabhängigkeit der durch die Stimulationskonditionen ausgelösten Aktivierungen von dem vestibulären Effekt des verwendeten Magnetfeldes anzunehmen ist (s. 1.5.2 und 2.6.2).

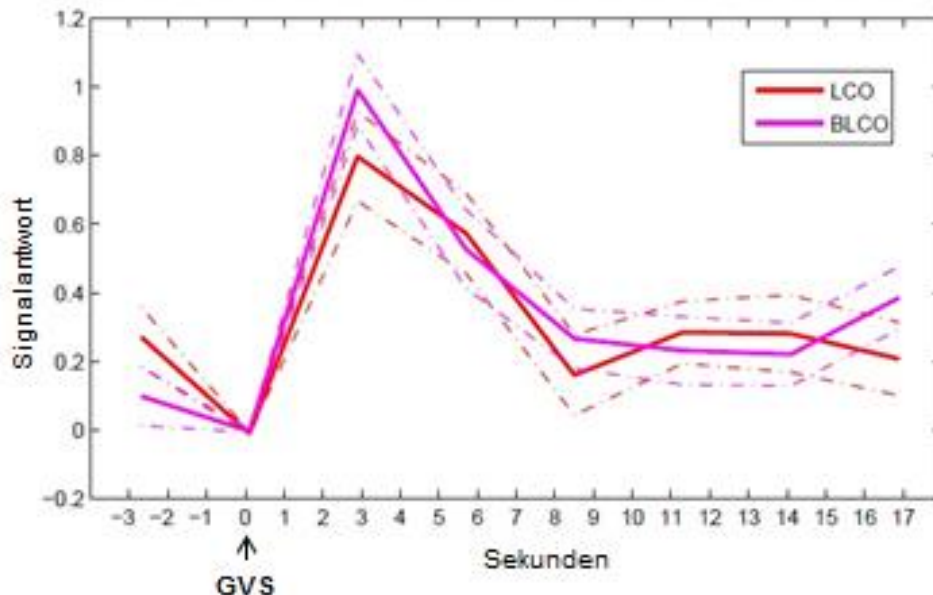
#### 3.4.1 Zeitlicher Ablauf sämtlicher Anschalteffekte der GVS

Die Untersuchung des Zeitverlaufs der Anschalteffekte der GVS zeigt, dass bei allen Stimulationskonditionen der maximale Amplitudenausschlag nach 3 Sekunden auftritt (s. Abbildung 25). Die Kurven, die die bilateralen Stimulationen sowohl über die linke als auch die rechte Kathode (Pink und Gelb in Abb. 25) repräsentieren, beschreiben dabei den höchsten Ausschlag. Dies korrespondiert mit der in 3.2 und 3.3 beschriebenen höchsten Signifikanz der Signalanstiege während dieser beiden Stimulationskonditionen. Bei allen Kurven kommt es nach maximalem Ausschlag zu einem raschen Wiederabfall der Amplitude innerhalb von 5 bis 6 Sekunden und es werden keine weiteren signifikanten Ausschläge detektiert. Das Signal geht also nicht in Sättigung. Diese Tatsache belegt die Unabhängigkeit des Signalverhaltens von dem verwendeten Magnetfeld (Vernachlässigbarkeit des durch das Magnetfeld an sich induzierten vestibulären Effektes) sowie von dem verwendeten Block-Design.



**Abbildung 25:** Signalantwort auf die GVS (Anschalteffekte sämtlicher verwendeter Stimulationskonditionen) im Zeitverlauf. Als Zeitrahmen wurde ein Fenster zwischen 1 TR vor und 6 TR (entsprechend 2,74 bzw. 16,44 Sekunden) nach dem Anschalten gewählt. Die Standardabweichung ist durch die unterbrochenen Linien dargestellt.

<b>LCO:</b> Linke Kathode an	<b>RAO:</b> Rechte Anode an
<b>RCO:</b> Rechte Kathode an	<b>BLCO:</b> Bilaterale Stimulation mit linker Kathode an
<b>LAO:</b> Linke Anode an	<b>BRCO:</b> Bilaterale Stimulation mit rechter Kathode an



**Abbildung 26:** Signalantwort auf die GVS (Anschalteffekte) im Zeitverlauf. Als Zeitrahmen wurde ein Fenster zwischen 1 TR vor und 6 TR (entsprechend 2,74 bzw. 16,44 Sekunden) nach dem Anschalten gewählt. Die Standardabweichung ist durch die unterbrochenen Linien dargestellt.

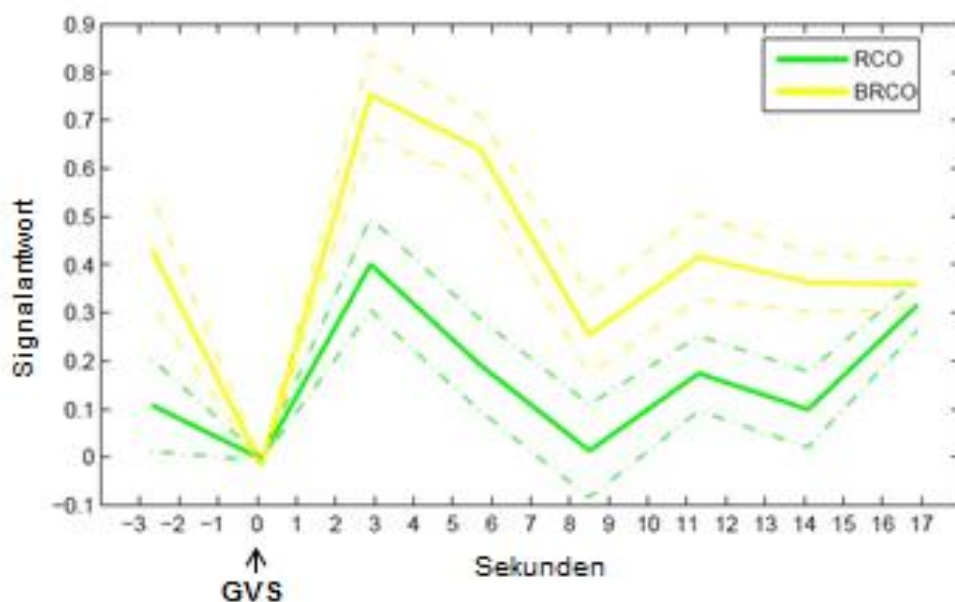
<b>LCO:</b> Linke Kathode an
<b>BLCO:</b> Bilaterale Stimulation mit linker Kathode an

### 3.4.2 Zeitlicher Ablauf der Anschalteffekte bei uni – und bilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem linken Mastoid

Auch bei Betrachtung der Signalantwort allein auf die bi- und unilaterale Stimulation über der linken Kathode bezogen kommt es nach 3 Sekunden zum maximalen Signalanstieg (Anschalteffekt) mit raschem Abfall innerhalb von 5 Sekunden (Abbildung 26). Das Signal geht nicht in Sättigung und es werden keine weiteren signifikanten Signalanstiege detektiert.

### 3.4.3 Zeitlicher Ablauf der Anschalteffekte bei uni – und bilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem rechten Mastoid

Auch bei der Darstellung des Zeitverlaufs der Signalantwort auf die GVS über die bi- und unilaterale Stimulation über die rechte Kathode zeigt sich ebenfalls nach 3 Sekunden ein maximaler Signalanstieg (Anschalteffekt) mit Wiederabfall der Amplituden innerhalb von 5 Sekunden (Abbildung 27). Das Signal geht nicht in Sättigung und es werden keine weiteren signifikanten Signalanstiege detektiert.



**Abbildung 27:** Signalantwort auf die GVS (Anschalteffekte) im Zeitverlauf. Als Zeitrahmen wurde ein Fenster zwischen 1 TR vor und 6 TR (entsprechend 2,74 bzw. 16,44 Sekunden) nach dem Anschalten gewählt. Die Standardabweichung ist durch die unterbrochenen Linien dargestellt.

**RCO:** Rechte Kathode an

**BRCO:** Bilaterale Stimulation mit rechter Kathode an



## 4 Diskussion

Die vorliegende Hirnaktivierungsstudie hat zum Ziel, die zentrale Prozessierung konvergenter vestibulärer Informationen mit den Möglichkeiten der fMRT in Abhängigkeit von verschiedenen Stimulationskonditionen genauer zu untersuchen. Die GVS stellt inzwischen ein etabliertes vestibuläres Stimulationsverfahren in funktionell bildgebenden Studien mit MRT dar [40, 41, 46, 55, 56, 68, 82, 83, 93]. Bislang steht aber kein einheitliches Stimulationsparadigma der GVS für die fMRT-Untersuchung zur Verfügung, sodass die Ergebnisse der verschiedenen Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind.

Jede Art der Stimulation, wie beispielsweise ausschließlich bi- oder unilaterale GVS sowie mit Gleich- oder Wechselstrom lieferte in früheren Studien unterschiedliche Informationen über Stärke, Lokalisation und Lateralisierung der beobachteten kortikalen Aktivierungsmuster. In der vorliegenden Arbeit konnten im Gegensatz zu den genannten vorausgegangenen Studien, welche jeweils nur eine bestimmte Stimulationskondition (GVS; entweder nur uni- oder bilateral, Festlegung auf eine Polarität) verwendeten, insbesondere durch den vergleichenden Aspekt unter Berücksichtigung der beschriebenen unterschiedlichen Stimulationskonditionen (GVS; links, rechts, wechselnde Polarität, uni- und bilateral) sowie der statistischen Verfahren (links rechts Spiegelung, paarweise t-Tests) zuverlässig die Korrelation zwischen Stimulationskondition und kontralateraler Aktivierung bei Rechtshändern im Kontext eines vestibulären Netzwerks dargestellt werden.

Die bisherigen funktionell bildgebenden Studien mit GVS hatten vorrangig zum Ziel, die vestibulären Aktivierungen von den begleitenden okulomotorischen und nozizeptiven Effekten zu differenzieren [40, 55]. So filterte beispielsweise die Studie von Bense und Mitarbeitern die durch bilaterale GVS ausgelösten kortikalen Aktivierungen in den vestibulären Kortexarealen im Vergleich mit den von Lobel und Mitarbeitern gefundenen Aktivierungen während unilateraler GVS genauer heraus. Übereinstimmend zeigten die bisherigen bildgebenden Studien mit GVS in Analogie mit Studien, bei denen andere neurophysiologische Stimulationsformen (wie die kalorische Bogengangsreizung oder vestibulär evozierte myogene Potenziale) zum Einsatz kamen, beim Menschen ein bilaterales kortikales und subkortikales neuronales

Netzwerk zur Verarbeitung vestibulärer Informationen [7, 12, 51, 53]. So wurden vor allem temporo-parietale Hirnareale (Lobus parietalis inferior BA 3; 40, Gyrus temporalis superior BA 21; 22), insbesondere mit Einschluss des hinteren und angrenzenden retroinsulären Inselkortex (BA 12; 21) und Operculum (OP 1; 3; 4) (OP2 vermutlich humanes Korrelat des multisensorischen primär parieto-insulären vestibulären Kortex des Primaten – PIVC), der primär und sekundär somatosensorische Kortex (Gyrus postcentralis BA 40; 43), der Thalamus (aszendierende vestibuläre Bahnverbindungen) und das Cingulum (BA 6; 33) während artifizieller vestibulärer Stimulation in der fMRT und PET aktiviert [5, 7, 12, 24, 40, 46, 53, 77, 84, 100-104].

Hauptergebnisse der vorliegenden Studie zur GVS im fMRT waren Aktivierungen rechtshemisphärischer temporo-parietaler Hirnareale mit sekundär somatosensorischem Kortex (Gyrus postcentralis BA 40; 43), Gyrus temporalis superior (BA 22), parietalem Operculum (OP 1) sowie dem mittleren und hinteren Inselkortex (BA 12; 13, 21) (PIVC-Äquivalent) und weiterhin dem Thalamus und Cingulum (BA 3; 33). So konnten die bisher identifizierten vestibulären kortikalen Areale bestätigt werden. Die stärksten Reizantworten waren mittels Gleichstrom-GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid beim Anschalten des Stromes im event-related Design zu erzielen, was mit der höchsten Signifikanz in der Betrachtung der Anschalteffekte korreliert und sich auch schon in früheren Studien gezeigt hat [40-42, 46]. Bei Auswertung der Stimulationsblöcke (Block-Design) wurden deutlich weniger Aktivierungen als alleine beim Anschalten des Stromes detektiert. Dieses Ergebnis ist am ehesten durch einen Gewöhnungseffekt bei anhaltender GVS zu erklären, wie er sich auch klinisch im Nachlassen der Schwindelsensation zeigt [10]. Dieser Effekt muss beim Design in GVS-fMRT-Studien berücksichtigt werden.

Die bilaterale GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid bewirkte prädominant ipsilaterale rechtshemisphärische Aktivierungen im mittleren und hinteren Inselkortex (BA 12; 13; 21), im sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43) mit parietalem Operculum (OP 1), im Gyrus temporalis (BA 22) sowie im vorderen Thalamus. Linkshemisphärisch fanden sich lediglich vereinzelt weniger signifikante Aktivierungen im mittleren und hinteren Inselkortex (BA 21) und im sekundär somatosensorischen Kortex (BA 40; 43). Die unilaterale GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid und die Anodenstimulationen lieferten keine Zusatzinformationen [40, 41, 46, 80].



Aufgrund dieser Resultate ist bei Rechtshändern die bilaterale GVS mit linksseitiger Kathodenstimulation mit Gleichstrom als am besten geeignet zu bezeichnen und für weitere Untersuchungen z.B. auch an Patienten zu empfehlen. Die verschiedenen Stimulationsmodulationen ergaben eine statistisch signifikante rechtshemisphärische Dominanz der Aktivierungen in den genannten temporoparietalen Hirnarealen. Die maximalen Amplituden lagen im rechten mittleren und hinteren Inselkortex (BA 12; 13; 21) mit den angrenzenden Arealen (PIVC-Äquivalent) sowohl bei uni- als auch bilateraler Stimulation über die kontralaterale linke Kathode, wobei die subtilere unilaterale linksseitige Kathodenstimulation zusätzlich noch signifikant den rechten Thalamus aktivierte. Diese Hemisphären-dominanz steht in Konsens mit der gegenwärtigen Datenlage [12, 53, 54, 57, 73, 76, 83, 105]. Hemisphärendominanz im vestibulären System wurde erstmals 2003 durch Dieterich et al. beschrieben, indem in der PET mit Kalorik eine rechtshemisphärische Dominanz bei Rechtshändern und eine linkshemisphärische Dominanz bei Linkshändern gezeigt werden konnte. Fink et al. bestätigten die Hemisphären-dominanz auch in einer fMRT Studie mit GVS und Schlindwein et al. sowie Janzen et al. konnten diese mittels VEMP nachvollziehen [53, 54, 83]. Auch in meta-analytischen Betrachtungen hinsichtlich der funktionellen Konnektivität des vestibulären Systems konnten diese Zusammenhänge bestätigt werden [12]. Aufgrund dieser Lateralisierungstendenz des vestibulären Systems wurden in diese Studie bereits nur Rechtshänder eingeschlossen.

Des Weiteren fand sich ein gekreuzter Zusammenhang zwischen der Stimulationsseite und den Aktivierungen, d.h. diese lagen immer in der kontralateralen Hemisphäre. Dies passt zu den Ergebnissen früherer Studien, welche eine Konvergenz von Aktivierungen vornehmlich im rechten hinteren Inselkortex fanden [5, 12, 16, 53, 54, 57, 76, 106, 107].

Auch den über den Hirnstamm aufsteigenden und im Thalamus verschalteten Bahnen kommt eine wesentliche Bedeutung zu [7, 16, 104]. Die afferenten vestibulären Bahnen, die von den Vestibulariskernen zum ipsi- und kontralateralen PIVC-Äquivalent ziehen, bilden eine kongruente funktionelle und strukturelle Verbindung [16, 17]. In Konnektivitätsstudien wurden in der fMRT fünf separate Verläufe identifiziert [16]. Drei Bahnen verlaufen demnach ipsilateral durch den Hirnstamm, davon zwei durch posterolaterale und paramediane thalamische Subkerne, während die dritte Bahn den Thalamus umgeht und direkt den ipsilateralen unteren Inselkortex ansteuert. Zwei

weitere Afferenzen kreuzen auf Hirnstammebene und verlaufen dann durch den posterolateralen Thalamus [7, 16]. Über transcallosale Bahnen sind auf Kortextniveau bei beiden PIVC-Homologe miteinander verbunden [16, 18]. Die bilateralen aufsteigenden Nervenbahnen kreuzen also dreimal im Hirnstamm und einmal im Kortex und könnten die strukturelle funktionelle Grundlage für die gezeigten gekreuzten Aktivierungsmuster darstellen [7]. Noch unklar sind jedoch die genaue Verschaltung und die Reihenfolge der Weiterleitung. Es ist zu vermuten, dass die Information aus den Vestibular-organen von der Peripherie hauptsächlich ipsilateral an eine Hemisphäre gehen, so wie in dieser Studie und bereits zuvor gezeigt möglicherweise mit Lateralisierungstendenz nach rechts, und von dort direkt weitergeleitet wird [6, 69, 106]. Mit den aktuell verfügbaren Methoden, welche in erster Linie die CVS, GVS und VEMP bieten, ist dies jedoch kaum darzustellen. Weitere Studien sind also nötig, um die Informationsweiterleitung im bilateralen zentralen vestibulären Netzwerk komplett zu lokalisieren und darzustellen. Die in dieser Arbeit hervorgehobene bilaterale Gleichstrom-GVS mit der Kathode auf dem Mastoid scheint einen Stimulus darzustellen, der einem physiologischen vestibulären Reiz sehr nah kommt.

Aus der Studie von Roberts et al. ist bekannt, dass starke Magnetfelder, wie im MRT eingesetzt, eine direkte magnetvestibuläre Stimulation (MVS) darstellen [88]. Dies bedeutet, dass ein Proband im Magnetfeld des MRT einer ständigen vestibulären Stimulation ausgesetzt ist und diese damit eine Hintergrundvariabilität darstellt, welche die Reaktionen des Probanden auf weitere gezielte vestibuläre Reize (wie z.B. GVS) unter Umständen beeinflussen kann [87, 90]. Es wurden daher spezielle statistische Methoden zur Differenzierung des Einflusses der MVS auf die in der vorliegenden Arbeit dargestellten Ergebnisse durchgeführt (Kapitel 1.5.2, 2.6.2, 3.4) [15, 85, 87, 88]. Es sollte sichergestellt werden, dass die gewonnenen Daten auf Basis von detektierten BOLD-Kontrast-Anstiegen durch das umgebende statische Magnetfeld nicht in einem solchen Maße beeinflusst wurden, dass diese in Sättigung gegangen sind, d.h. keine weitere Reizantwort mehr möglich war. Dies konnte mittels *event-related averaging* (ERA) überprüft werden, indem zeitliche Abläufe relativ zu dem Beginn der Stimulation gemittelt und in Form von Graphen, erstellt durch rfxplot, dargestellt wurden. Falls die Zeitverläufe ab einer bestimmten Amplitude ein konstantes, sich nicht mehr

veränderndes Signal gezeigt hätten, wäre dies durch ein starkes Abweichen von der erwarteten BOLD-Antwort als Hinweis auf den Einfluss der MVS anzusehen gewesen. Dies war hier jedoch nicht der Fall, da der Signalverlauf für jede Stimulationskondition die erwartete BOLD-Antwort lieferte. Damit konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass die BOLD-Antwort auf die jeweilige Stimulation nicht in Sättigung gegangen ist und daher der Stimulationseffekt des magnetischen Felds des Scanners äußerst gering war [85, 87, 88, 106]; [<http://rfxplot.sourceforge.net/>]. Die GVS ist im fMRT-Umfeld also eine gut durchführbare artifizielle vestibuläre Stimulationsmethode. Um subtilere Modulationseffekte durch die MVS zu überprüfen, sind weitere Studien notwendig. Es ist zu beachten, dass solche subtilen Effekte die Modulation der Grundaktivität in der fMRT beeinflussen [87, 90]. Durch die magnetische Feldstärke allein kam es zu den bekannten Signaländerungen der Grundaktivität in Ruhe in mit dem vestibulären System assoziierten Kortexarealen. Im Vergleich dazu zeigte sich, dass es durch den angenommenen Mechanismus der Lorentz Kraft in den gleichen Arealen zu einer stärkeren Signaländerung kommt [87, 88]. Die MVS sollte also berücksichtigt werden, wenn es um die Beurteilung der Ergebnisse aus fMRT-Studien zur neuronalen Grundaktivität hinsichtlich des vestibulären Systems geht [87].

Laut gegenwärtigem Stand der Forschung induziert die MVS einen horizontalen Nystagmus nach links in Bezug zu der Ausrichtung des auch in dieser Studie verwendeten MRT bei einem liegenden Probanden [90]. Es ist zu vermuten, dass dadurch eine vestibuläre Stimulationsrichtung vorgegeben wird, die möglicherweise zu einem Ungleichgewicht der GVS-Aktivierungen führen könnte. Die links- oder rechtsseitige GVS würde in einem solchen Fall durch die MVS, je nach Ausrichtung im statischen Magnetfeld (Nystagmusrichtung) des MRT, verstärkt oder abgeschwächt werden [90]. Dies könnte dazu führen, dass die kortikalen Aktivierungsmuster in der fMRT eine andere Gewichtung aufweisen, als wenn keine MVS präsent wäre. Falls es in künftigen Studien möglich sein sollte, von der MVS unabhängige Aktivierungsmuster zu erzeugen, könnten diese eine andere Verteilung aufweisen, da anzunehmen ist, dass die MVS die Variabilität einer Probandengruppe beeinflusst. Jeder Proband reagiert hinsichtlich Geschwindigkeit und Ausmaß des Nystagmus, der durch die MVS induziert wird, unterschiedlich stark, was mit einer höheren Signifikanz der vestibulären Effekte ohne den Einfluss der MVS verbunden wäre [87]. Die Modulation der Hemisphärendifferenz durch die MVS ist als gering anzusehen, da der durch die MVS

induzierte Nystagmus sehr schwach ist und eine Driftgeschwindigkeit (Drift der Augen zwischen den schnellen Nystagmusschlägen) von etwa 2°/s bedingt, wohingegen bei Patienten mit unilateralen peripher vestibulären Ausfällen Driftgeschwindigkeiten von bis zu 10°/s gemessen werden [85]. Um diesen Umstand weiter zu klären, sind weitere Studien notwendig. Das Prinzip der MVS könnte andererseits eine weitere non-invasive Möglichkeit darstellen, das vestibuläre System als dynamisches Netzwerk zu untersuchen [85, 90, 92].

Alle artifiziellen vestibulären Stimationsformen, so auch die GVS, führen zu bihemisphärischen Effekten im Gehirn des Menschen, wie es auch von natürlichen Bewegungsreizen anzunehmen ist. In dieser Studie an rechtshändigen Probanden konnte die These der Dominanz der nicht-sprachdominanten rechten Hemisphäre bezüglich der Verarbeitung von Gleichgewichtsreizen gestützt werden [54, 57, 73, 76, 105-107]. Die Stimationskonditionen (linksseitige uni- und bilaterale Kathodenstimulation) haben dann zusätzlich modulierende und gewichtende Funktionen. Es wäre hier im Vergleich eine Untersuchung von Linkshändern unter Anwendung der gleichen Stimationskonditionen interessant, da bei Linkshändern quasi spiegelbildlich zu den hier dargestellten Ergebnissen bei Rechtshändern während kalorischer Stimulation eine Dominanz der vestibulären kortikalen Aktivierungen in der linken Hemisphäre gefunden wurde [12, 76].

Die kortikalen Aktivierungsmuster in Untersuchungen von Patienten mit akuten und chronischen uni- oder bilateralen peripheren und zentralen vestibulären Läsionen zeigten eine hohe Plastizität des zentral-vestibulären Systems, indem es, wie von Becker-Bense et al. gezeigt, bei peripher vestibulären Läsionen beispielsweise zu einem Seitenwechsel nach kontraläsional der eigentlich ipsilateral dominanten aufsteigenden Nervenbahnen auf die kontralateralen Bahnen kommt, was wiederum Aktivitätsunterschiede der angesteuerten vestibulär dominanten rechten Hemisphäre mit sich brachte [18, 75, 77]. Bei einer akuten infratentoriellen zentralen Vestibulopathie (z.B. bei Infarkt der Medulla oblongata mit Schädigung des Vestibulariskerns) kommt es zu einer Kompensation auf Hirnstamm- und Kleinhirnebene, indem sich die Hauptaktivität dort spiegelbildlich zur Läsionsseite verschiebt, wohingegen die Aktivität in kortikalen Arealen weitgehend unverändert

bleibt [75]. Diese enorme Plastizität des zentral-vestibulären Systems erklärt gut, warum unilaterale vestibuläre Funktionsstörungen in der Regel innerhalb von Tagen bis Monaten vollständig kompensiert werden und im Alltag keine Einschränkung mehr für den Patienten bedeuten [74].

Ein methodenimmanentes Problem in der fMRT ist der Umstand, dass das physikalische Rauschen des MRT-Signals im Verhältnis zum erwarteten BOLD-Signal sehr hoch ist [43, 108]. Dies hat sich auch in der vorliegenden Arbeit gezeigt. Die unilaterale Stimulation über die Kathoden ist beispielsweise sehr subtil und verursacht, im Vergleich zu den Effekten bei bilateraler Stimulation, Anschalteffekte, die nur schwach und sehr schwer zu diskriminieren sind. Dies ist insbesondere auch dann problematisch, wenn mehrere signifikante Ereignisse an einem Ort liegen. Das Ziel wäre es also, eine höhere Signifikanz der intrazerebralen Reizantworten zu erreichen. Man könnte dies beispielsweise durch eine deutlich höhere Probanden-anzahl sowie längere fMRT-Untersuchungen mit noch mehr Stimulationen erreichen.

Im Hinblick auf unsere alternde Gesellschaft stellen zentrale neurodegenerative Prozesse in verschiedenen Systemen eine zunehmende klinische Herausforderung dar. Häufige erste Symptome bei z.B. einer Demenz vom Alzheimer-Typ sind Störungen der räumlichen Orientierung und auch der korrekten Verknüpfung und Weiterleitung von peripher dargebotenen vestibulären Reizen [109-114]. Bei bilateralen primär peripher-vestibulären Defiziten sind neben Störungen der Gleichgewichtsregulation auch Defizite in der räumlichen Orientierung festzustellen, was die zentrale Bedeutung eines suffizienten vestibulären Systems für höhere kognitive Leistungen und dessen zentraler Verknüpfung untermauert [110]. Eine weitere Bildgebungsstudie hat gezeigt, dass es bei Patienten mit einem (auch inkompletten) bilateralen vestibulären Defizit zu einer Atrophie im Bereich der Hippocampus-Formation als strukturellem Korrelat für die Verschlechterung der räumlichen Orientierung, des räumlichen Gedächtnisses und weiterer kognitiver Leistungen kommt. Dies ist ein starker Hinweis auf die funktionelle und strukturelle Konnektivität des vestibulären Systems [112]. Vor diesem Hintergrund wäre eine fMRT-Studie mit GVS an Patienten mit Einschränkungen kognitiver und vestibulärer Leistungen sowie der Raumorientierung sehr interessant, um zu sehen, ob und wo die

in dieser Arbeit gezeigten kortikalen Aktivierungsmuster wiederzufinden sind und ob sich veränderte Muster zeigen. Auch zum non-invasiven Monitoring therapeutischer Maßnahmen zur Verbesserung der vestibulären Funktion wäre die GVS-MRT eventuell geeignet.

## 5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen neuen Modellansatz zur Identifizierung vestibulärer kortikaler Areale und deren hämodynamischer Antworten auf die physikalische Reizung mittels Paradigmen-gestützter GVS in der fMRT zu etablieren. Auf der Grundlage der bisher vorliegenden Aktivierungsstudien zum multisensorischen bihemisphärischen vestibulären System in der Zusammenschau mit den Daten zur funktionellen und strukturellen Konnektivität wurde ein detailliertes Untersuchungsprotokoll für die fMRT erarbeitet. Im Rahmen dessen konnten verschiedene Stimulationsvarianten durch wechselnde Elektrodenpolarität in einer Sitzung an den Probanden appliziert und nachfolgend statistisch direkt miteinander verglichen werden. Insbesondere wurde untersucht, ob die uni- und bilaterale GVS unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich Stärke, Lokalisation und Lateralisierungstendenz der Aktivierungen in Abhängigkeit von zeitlichen Aspekten der galvanischen Stimulation in der fMRT liefert. Dazu wurden in der vorliegenden Arbeit 19 gesunde Rechtshänder im Rahmen einer klinisch-experimentellen fMRT-Studie mit Paradigmen-gestützter GVS untersucht. Durch einseitige oder beidseitige GVS mit Gleichstrom unterschiedlicher Polaritäten wurde eine Seite entweder inhibiert (Anode) oder stimuliert (Kathode).

Die Hauptegebnisse waren Aktivierungen rechtshemisphärischer temporo-parietaler Hirnareale mit sekundär somatosensorischem Kortex (Gyrus postcentralis BA 40; 43), Gyrus temporalis superior (BA 22), parietalem Operculum (OP 1) sowie dem mittleren und hinteren Inselkortex (BA 12; 13, 21) (PIVC-Äquivalent) und weiterhin dem Thalamus und Cingulum (BA 3; 33). So konnten die bisher identifizierten vestibulären kortikalen Areale bestätigt werden. Die stärksten Reizantworten waren mittels Gleichstrom-GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid beim Anschalten des Stromes im event-related Design zu erzielen, was mit der höchsten Signifikanz in der Betrachtung der Anschalteffekte korreliert und sich auch schon in früheren Studien gezeigt hat. Aufgrund dieser Resultate ist bei Rechtshändern die bilaterale GVS mit linksseitiger Kathodenstimulation mit Gleichstrom als am besten geeignet zu bezeichnen und für weitere Untersuchungen z.B. auch an Patienten zu empfehlen.

Die Daten, Ergebnisse und Überlegungen in dieser Arbeit sollen als notwendige Basis für weitere Untersuchungen des multisensorischen vestibulären Systems, seiner

funktionellen und strukturellen Konnektivität und seiner Prozessierung auf subkortikaler und kortikaler Ebene mittels artifizieller Reizung in der funktionellen Bildgebung dienen.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Tascioglu A. Brief review of vestibular system anatomy and its higher order projections. *Neuroanatomy* 2005;4:24-27.
2. Sturnieks DL, St George R, Lord SR. Balance disorders in the elderly. *Clinical neurophysiology* 2008;38:467-478.
3. Guldin WO, Grusser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends in neurosciences* 1998;21:254-259.
4. Grusser OJ, Pause M, Schreier U. Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J Physiol* 1990;430:559-583.
5. Lopez C, Blanke O, Mast FW. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience* 2012;212:159-179.
6. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain research reviews* 2011;67:119-146.
7. Dieterich M, Brandt T. The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015;1343:10-26.
8. Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*, 12., vollst. neu bearb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2008.
9. Pfeiffer C, Serino A, Blanke O. The vestibular system: a spatial reference for bodily self-consciousness. *Frontiers in integrative neuroscience* 2014;8:31.
10. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. *Vertigo: Leitsymptom Schwindel: Steinkopff*, 2013.
11. Klinke R. *Physiologie*, 5., komplett überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme, 2005.
12. zu Eulenburg P, Caspers S, Roski C, Eickhoff SB. Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage* 2012;60:162-169.
13. Guldin W, Grüsser, O.-J. The anatomy of the vestibular cortices of primates. In: Collard, M, Jeannerod, M, Christen, J (Eds), *Le cortex vestibulaire* Ipsen, Paris 1996:17-26.
14. Baier B, Zu Eulenburg P, Best C, et al. Posterior insular cortex - a site of vestibular-somatosensory interaction? *Brain and behavior* 2013;3:519-524.
15. zu Eulenburg P, Baumgartner U, Treede RD, Dieterich M. Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: tactile, nociceptive and vestibular representations. *NeuroImage* 2013;83:75-86.
16. Kirsch V, Keiser D, Hergenroeder T, et al. Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct Funct* 2015:1-18.

17. Marcelli V, Esposito F, Aragri A, et al. Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation. *European journal of radiology* 2009;70:312-316.
18. Dieterich M, Brandt T. Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain : a journal of neurology* 2008;131:2538-2552.
19. Chen A, DeAngelis GC, Angelaki DE. Convergence of vestibular and visual self-motion signals in an area of the posterior sylvian fissure. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2011;31:11617-11627.
20. Dieterich M, Brandt T. Ocular torsion and tilt of subjective visual vertical are sensitive brainstem signs. *Annals of neurology* 1993;33:292-299.
21. Bottini G, Paulesu E, Sterzi R, et al. Modulation of conscious experience by peripheral sensory stimuli. *Nature* 1995;376:778-781.
22. Ionta S, Heydrich L, Lenggenhager B, et al. Multisensory mechanisms in temporo-parietal cortex support self-location and first-person perspective. *Neuron* 2011;70:363-374.
23. Indovina I, Maffei V, Bosco G, Zago M, Macaluso E, Lacquaniti F. Representation of visual gravitational motion in the human vestibular cortex. *Science (New York, NY)* 2005;308:416-419.
24. Baier B, Thomke F, Wilting J, Heinze C, Geber C, Dieterich M. A pathway in the brainstem for roll-tilt of the subjective visual vertical: evidence from a lesion-behavior mapping study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2012;32:14854-14858.
25. Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annual review of neuroscience* 2008;31:125-150.
26. Dichgans J BT. Visual-vestibular interaction: Effects on self-motion perception and postural control. In: Held R LHW, Teuber H. L, ed. *Handbook of sensory physiology*. Berlin: Springer-Verlag, 1978.
27. Reason JT. Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1978;71:819-829.
28. Reiser M. *Radiologie, 2., korrigierte Aufl.* ed. Stuttgart: Thieme, 2006.
29. Kauffmann GW. *Radiologie, 3., völlig überarb. Aufl.* ed. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer, 2006.
30. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging, 2. ed.* ed. Sunderland, Mass.: Sinauer, 2009.
31. Dössel O. *Bildgebende Verfahren in der Medizin von der Technik zur medizinischen Anwendung*. Berlin [u.a.]: Springer, 2000.
32. Budinger TF. Emerging nuclear magnetic resonance technologies. Health and safety. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992;649:1-18.

33. Pauling L, Coryell CD. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1936;22:210-216.
34. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1990;14:68-78.
35. Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992;89:5951-5955.
36. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992;89:5675-5679.
37. Bell AJ, Sejnowski TJ. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural computation* 1995;7:1129-1159.
38. Arichi T, Fagiolo G, Varela M, et al. Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *NeuroImage* 2012;63:663-673.
39. Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004;75:6-12.
40. Bense S, Stephan T, Yousry TA, Brandt T, Dieterich M. Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *Journal of neurophysiology* 2001;85:886-899.
41. Stephan T, Hufner K, Brandt T. Stimulus profile and modeling of continuous galvanic vestibular stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009;1164:472-475.
42. Fitzpatrick RC, Day BL. Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 2004;96:2301-2316.
43. Lindquist MA. The Statistical Analysis of fMRI Data. 2008:439-464.
44. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalization of images. *Human brain mapping* 1995;3:165-189.
45. Li W, Wang H. Data processing of functional magnetic resonance of brain based on statistical parametric mapping. *Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi* 2007;24:477-480.
46. Stephan T, Deutschlander A, Nolte A, et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies. *NeuroImage* 2005;26:721-732.

47. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human brain mapping* 1994;2:189-210.
48. Monti MM. Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach. *Frontiers in Human Neuroscience* 2011;5.
49. Smith SM. Overview of fMRI analysis. *British Journal of Radiology* 2004;77:S167-S175.
50. Bottini G, Karnath HO, Vallar G, et al. Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain : a journal of neurology* 2001;124:1182-1196.
51. Ferre ER, Bottini G, Haggard P. Vestibular inputs modulate somatosensory cortical processing. *Brain Struct Funct* 2012;217:859-864.
52. Colebatch JG, Halmagyi GM. Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* 1992;42:1635-1636.
53. Schlindwein P, Mueller M, Bauermann T, Brandt T, Stoeter P, Dieterich M. Cortical representation of saccular vestibular stimulation: VEMPs in fMRI. *NeuroImage* 2008;39:19-31.
54. Janzen J, Schlindwein P, Bense S, et al. Neural correlates of hemispheric dominance and ipsilaterality within the vestibular system. *NeuroImage* 2008;42:1508-1518.
55. Lobel E, Kleine JF, Bihan DL, Leroy-Willig A, Berthoz A. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *Journal of neurophysiology* 1998;80:2699-2709.
56. Day BL, Séverac Cauquil A, Bartolomei L, Pastor MA, Lyon IN. Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *The Journal of Physiology* 1997;500:661-672.
57. Brandt T, Dieterich M. Does the vestibular system determine the lateralization of brain functions? *Journal of neurology* 2015;262:214-215.
58. Galvani L, Aldini G. Aloysii Galvani In Bononiensi Archigymnasio, & Instituto Scientiarum Publici Professoris, Anatomici Emeriti, Academici Benedictini De Viribus Electricitatis In Motu Musculari Commentarius. Mutinae: Soc. Typogr., 1792.
59. Volta A, Mayer J. *Schriften über die thierische Elektrizität*. Prag: Calve, 1793.
60. Volta A. On the Electricity Excited by the Mere Contact of Conducting Substances of Different Kinds. Abstracts of the Papers Printed in the Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1800;1:27-29.
61. Purkinje JE. Beiträge zur näheren Kenntnis des Schwindels aus heautognostischen Daten. *Medicinische Jahrbücher des kaiserlich-königlichen österreichischen Staates* 1820;6:79-125.
62. Purkinje JE. Ueber die physiologische Bedeutung des Schwindels und die Beziehung

desselben zu den neuesten Untersuchungen über die Hirnfunctionen. Rusts Magazin der gesammten Heilkunde, mit besonderer Rücksicht auf das allgemeine Sanitäts-Wesen im Königlich Preussischen Staate 1827;23:284-310.

63. Hitzig E. Über die beim Galvanisieren des Kopfes entstehenden Störungen der Muskelinnervation und der Vorstellung vom Verhalten im Raume. Reicherts und DuBois-Reymond Archiv 1871:716-772.
64. Breuer J. Ueber die Function der Bogengänge des Ohrlabyrinthes, 1874.
65. Zink R, Bucher SF, Weiss A, Brandt T, Dieterich M. Effects of galvanic vestibular stimulation on otolithic and semicircular canal eye movements and perceived vertical. Electroencephalography and clinical neurophysiology 1998;107:200-205.
66. MacDougall HG, Brizuela AE, Burgess AM, Curthoys IS. Between-subject variability and within-subject reliability of the human eye-movement response to bilateral galvanic (DC) vestibular stimulation. Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale 2002;144:69-78.
67. Jahn K, Naessl A, Schneider E, Strupp M, Brandt T, Dieterich M. Inverse U-shaped curve for age dependency of torsional eye movement responses to galvanic vestibular stimulation. Brain : a journal of neurology 2003;126:1579-1589.
68. Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, et al. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory, and nociceptive areas during galvanic stimulation. Annals of neurology 1998;44:120-125.
69. Cyran CAM, Dera T, Stephan T, Boegle R, Dieterich M. Lateralisierung von Aktivierungen im fMRT bei unilateraler galvanischer vestibulärer Stimulation. Klin Neurophysiol 2011;42:P337.
70. Goldberg JM, Smith CE, Fernandez C. Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. Journal of neurophysiology 1984;51:1236-1256.
71. Kim J, Curthoys IS. Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. Brain research bulletin 2004;64:265-271.
72. Wardman DL, Fitzpatrick RC. What does galvanic vestibular stimulation stimulate? Advances in experimental medicine and biology 2002;508:119-128.
73. Bense S, Janusch B, Schlindwein P, et al. Direction-dependent visual cortex activation during horizontal optokinetic stimulation (fMRI study). Human brain mapping 2006;27:296-305.
74. Zwergal A, Schlichtiger J, Xiong G, et al. Sequential [F]FDG microPET whole-brain imaging of central vestibular compensation: a model of deafferentation-induced brain plasticity. Brain Struct Funct 2014.
75. Becker-Bense S, Buchholz HG, Best C, Schreckenberger M, Bartenstein P, Dieterich M. Vestibular compensation in acute unilateral medullary infarction: FDG-PET study. Neurology 2013;80:1103-1109.

76. Dieterich M, Bense S, Lutz S, et al. Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991) 2003;13:994-1007.
77. Becker-Bense S, Dieterich M, Buchholz HG, Bartenstein P, Schreckenberger M, Brandt T. The differential effects of acute right- vs. left-sided vestibular failure on brain metabolism. *Brain Struct Funct* 2014;219:1355-1367.
78. Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M. Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain : a journal of neurology* 1998;121 ( Pt 9):1749-1758.
79. Brandt T, Glasauer S, Stephan T, et al. Visual-vestibular and visuovisual cortical interaction: new insights from fMRI and pet. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;956:230-241.
80. Schneider E, Glasauer S, Dieterich M. Comparison of human ocular torsion patterns during natural and galvanic vestibular stimulation. *Journal of neurophysiology* 2002;87:2064-2073.
81. Lobel E, Kleine JF, Leroy-Willig A, et al. Cortical areas activated by bilateral galvanic vestibular stimulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999;871:313-323.
82. Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, Fink GR, Zilles K. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Human brain mapping* 2006;27:611-621.
83. Fink GR, Marshall JC, Weiss PH, et al. Performing allocentric visuospatial judgments with induced distortion of the egocentric reference frame: an fMRI study with clinical implications. *NeuroImage* 2003;20:1505-1517.
84. Dieterich M, Brandt T. Imaging cortical activity after vestibular lesions. *Restorative neurology and neuroscience* 2010;28:47-56.
85. Ward BK, Roberts DC, Della Santina CC, Carey JP, Zee DS. Vestibular stimulation by magnetic fields. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015;1343:69-79.
86. Schenck JF, Dumoulin CL, Redington RW, Kressel HY, Elliott RT, McDougall IL. Human exposure to 4.0-Tesla magnetic fields in a whole-body scanner. *Medical physics* 1992;19:1089-1098.
87. Boegle R, Stephan T, Ertl M, Glasauer S, Dieterich M. Magnetic vestibular stimulation modulates default mode network fluctuations. *NeuroImage* 2016;127:409-421.
88. Roberts DC, Marcelli V, Gillen JS, Carey JP, Della Santina CC, Zee DS. MRI magnetic field stimulates rotational sensors of the brain. *Current biology : CB* 2011;21:1635-1640.
89. Glover PM, Li Y, Antunes A, Mian OS, Day BL. A dynamic model of the eye nystagmus response to high magnetic fields. *Physics in medicine and biology* 2014;59:631-645.

90. Boegle R, Ertl M, Stephan T, Dieterich M. Magnetic vestibular stimulation influences resting-state fluctuations and induces visual-vestibular biases. *Journal of neurology* 2017;264:999-1001.
91. Theysohn JM, Kraff O, Eilers K, et al. Vestibular effects of a 7 Tesla MRI examination compared to 1.5 T and 0 T in healthy volunteers. *PloS one* 2014;9:e92104.
92. Brandt T, Strupp M, Dieterich M. Towards a concept of disorders of "higher vestibular function". *Frontiers in integrative neuroscience* 2014;8:47.
93. Day BL, Cole J. Vestibular-evoked postural responses in the absence of somatosensory information. *Brain : a journal of neurology* 2002;125:2081-2088.
94. Salmaso D, Longoni AM. Problems in the assessment of hand preference. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 1985;21:533-549.
95. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
96. Klocke A, Kahl-Nieke B, Adam G, Kemper J. Magnetic forces on orthodontic wires in high field magnetic resonance imaging (MRI) at 3 tesla. *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopadie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft fur Kieferorthopadie* 2006;67:424-429.
97. Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ. Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1000 asymptomatic volunteers. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999;282:36-39.
98. Illes J, Rosen AC, Huang L, et al. Ethical consideration of incidental findings on adult brain MRI in research. *Neurology* 2004;62:888-890.
99. Ashburner J. Preparing fMRI Data for Statistical Analysis. In: *T fMRI Techniques and Protocols*, 2009: 151-178.
100. Fasold O, von Brevern M, Kuhberg M, et al. Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2002;17:1384-1393.
101. Emri M, Kisely M, Lengyel Z, et al. Cortical projection of peripheral vestibular signaling. *Journal of neurophysiology* 2003;89:2639-2646.
102. Naito Y, Tateya I, Hirano S, et al. Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. *Brain : a journal of neurology* 2003;126:1562-1578.
103. Miyamoto T, Fukushima K, Takada T, de Waele C, Vidal PP. Saccular stimulation of the human cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters* 2007;423:68-72.
104. Conrad J, Baier B, Dieterich M. The role of the thalamus in the human subcortical vestibular system. *Journal of vestibular research : equilibrium & orientation* 2014;24:375-385.

105. Best C, Lange E, Buchholz HG, Schreckenberger M, Reuss S, Dieterich M. Left hemispheric dominance of vestibular processing indicates lateralization of cortical functions in rats. *Brain Struct Funct* 2014;219:2141-2158.
106. Cyran CA, Boegle R, Stephan T, Dieterich M, Glasauer S. Age-related decline in functional connectivity of the vestibular cortical network. *Brain Struct Funct* 2015.
107. McGeoch PD, Williams LE, Song T, Lee RR, Huang M, Ramachandran VS. Post-stroke tactile allodynia and its modulation by vestibular stimulation: a MEG case study. *Acta neurologica Scandinavica* 2009;119:404-409.
108. Poline JB, Brett M. The general linear model and fMRI: does love last forever? *NeuroImage* 2012;62:871-880.
109. Dennis EL, Thompson PM. Functional brain connectivity using fMRI in aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology review* 2014;24:49-62.
110. Popp P, Wulff M, Finke K, Ruhl M, Brandt T, Dieterich M. Cognitive deficits in patients with a chronic vestibular failure. *Journal of neurology* 2017;264:554-563.
111. Brandt T, Zwergal A, Glasauer S. 3-D spatial memory and navigation: functions and disorders. *Current opinion in neurology* 2017;30:90-97.
112. Kremmyda O, Hufner K, Flanagan VL, et al. Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy. *Front Hum Neurosci* 2016;10:139.
113. Brandt T, Dieterich M. Vestibular contribution to three-dimensional dynamic (allocentric) and two-dimensional static (egocentric) spatial memory. *Journal of neurology* 2016;263:1015-1016.
114. Zwergal A, Schoberl F, Xiong G, et al. Anisotropy of Human Horizontal and Vertical Navigation in Real Space: Behavioral and PET Correlates. *Cerebral cortex (New York, NY : 1991)* 2015.
115. Goldberg JM, Fernandez C, Smith CE. Responses of vestibular-nerve afferents in the squirrel monkey to externally applied galvanic currents. *Brain research* 1982;252:156-160.
116. Chen A, DeAngelis GC, Angelaki DE. Macaque parieto-insular vestibular cortex: responses to self-motion and optic flow. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2010;30:3022-3042.
117. Akbarian S, Grusser OJ, Guldin WO. Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *The Journal of comparative neurology* 1994;339:421-437.



## 7      **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> (A) Die Vestibularorgane des Innenohrs; (B) Das vestibuläre System.....	6
<b>Abbildung 2:</b> Zur Entstehung des BOLD-Signals .....	12
<b>Abbildung 3:</b> Typische <i>hemodynamic response function</i> (HRF) eines erwachsenen Probanden. ....	13
<b>Abbildung 4:</b> Prinzip des Block-Designs .....	14
<b>Abbildung 5:</b> Die Schritte des Preprocessing und der statistischen Auswertung bis hin zur Aktivierungskarte in SPM in der Übersicht .....	16
<b>Abbildung 6:</b> Beispiel der Ausgabe einer Bewegungskorrektur .....	17
<b>Abbildung 7:</b> Beispiel der Ausgabe einer Koregistrierung .....	18
<b>Abbildung 8:</b> Darstellung der Auswertung hin zum Kontrast und zu der Signifikanzprüfung .....	20
<b>Abbildung 9:</b> Modell der Antwort der Bogengänge auf die GVS. ....	24
<b>Abbildung 10:</b> Anatomischer Überblick über die Kortexareale, die mit der Prozessierung von Gleichgewichtsreizen beim Menschen in Verbindung gebracht werden und in bisherigen Hirnaktivierungsstudien dargestellt werden konnten. ....	27
<b>Abbildung 11:</b> Ein Paar der MRT-gängigen EMG-Cup-Elektroden.....	32
<b>Abbildung 12:</b> Technisch geprüfte und MRT-taugliche Stimulatoren für die galvanische Stimulation im MRT-Scanner. ....	33
<b>Abbildung 13:</b> Handelsübliches Glasfaserkabel .....	33
<b>Abbildung 14:</b> Antimagnetisch abgeschirmtes Verbindungskabel .....	34
<b>Abbildung 15:</b> (A) Verwendete Stimulationskonditionen; (B) Darstellung eines Stimulationsdurchlaufs .....	38
<b>Abbildung 16:</b> Darstellung der Gesamtheit der signifikanten Anschalteffekte der GVS überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT.....	43
<b>Abbildung 17:</b> Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der bilateralen GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT .....	44
<b>Abbildung 18:</b> Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der bilateralen GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT.....	45
<b>Abbildung 19:</b> Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der unilateralen GVS mit der Kathode auf dem linken Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT.. ....	46
<b>Abbildung 20:</b> Darstellung der signifikanten Anschalteffekte der unilateralen GVS mit der Kathode auf dem rechten Mastoid überlagert auf axialer Schnittführung in der fMRT.....	47

<b>Abbildung 21:</b> Überlappende Darstellung sämtlicher FWE-korrigierter und signifikanter ( $p < 0,05$ ) Anschalteffekte während GVS.....	48
<b>Abbildung 22:</b> Überlappende Darstellung sämtlicher nicht-korrigierter ( $p < 0,001$ ) Anschalteffekte während GVS.....	50
<b>Abbildung 23:</b> Überlappende Darstellung nicht-korrigierter bilateraler und unilateraler Anschalteffekte über die Kathoden während GVS.....	51
<b>Abbildung 24:</b> Überlappende Darstellung gespiegelter nicht-korrigierter unilateraler Anschalteffekte während GVS über die Anoden .....	52
<b>Abbildung 25:</b> Signalantwort auf die GVS (Anschalteffekte sämtlicher verwendeter Stimulationskonditionen) im Zeitverlauf.....	53
<b>Abbildung 26:</b> Signalantwort auf die linksseitige Kathoden GVS .....	53
<b>Abbildung 27:</b> Signalantwort auf die rechtsseitige Kathoden GVS.....	54

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
BA	Brodmann-Areal
Bi-GVS	Bilaterale galvanische vestibuläre Stimulation
BOLD-Signal	Blood oxygenation level dependent signal
CVS	Caloric vestibular stimulation (kalorische vestibuläre Stimulation)
EPI	Echo Planar Image (Gradientenecho-Sequenz)
ERA	Event-related averaging (Stimulations-bezogener Mittelwert der BOLD-Signale)
FDG	Fluordesoxyglukose
FDR	False discovery rate (Korrektur für multiple Vergleiche mit geringerer Signifikanzschwelle)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FWE	Familywise error (Korrektur für multiple Vergleiche)
FWHM	Full width at half maximum (Halbwertsbreite)
GLM	General linear model (allgemeines lineares Modell)
GVS	Galvanische vestibuläre Stimulation
Hb	Hämoglobin
HRF	Hemodynamic response function (Funktion der hämodynamischen Antwort)
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz
ICA	Independent component analysis
mA	Milliampere, Einheit der Stromstärke
mm	Millimeter, Einheit für Größenangaben
MRT	Magnetresonanztomographie
MVS	Magnetvestibuläre Stimulation
OP	Operculum
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIVC	Parieto-insular vestibular cortex (parietoinsulärer vestibulärer Kortex)
RESELS	Resolution elements (Abhängigkeit zwischen benachbarten Voxeln)
SPM	Statistic parametrical mapping (parametrisches statistisches Verfahren)
T	Tesla, Einheit der magnetischen Flussdichte
TE	Echo time (Echozeit)
TR	Repetition time (Pulswiederholzeit)

Uni-GVS  
VEMP

Unilaterale galvanische vestibuläre Stimulation  
Vestibulär evoziertes myogenes Potenzial

## 9 Anhang

### 9.1 Tabelle

**Tabelle 1:** Signifikante Aktivierungen, dazugehörige Koordinaten und Lokalisationsangabe

MNI Koordinaten x, y, z (mm)	Cluster- größe (Voxel)	Signifikanz- niveau p (FWE- korrigiert)	Anatomische Lokalisation	Brodmann- Areale (BA)
Anschalteffekt bei bilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem linken Mastoid				
56, -18, 16	48	0.001	Rechter sekundär somatosensorischer Kortex / parietales operculum OP1	40
40, 4, -14	15	0.007	Rechter Inselkortex	13
Anschalteffekt bei bilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem rechten Mastoid				
40, 0, -12	224	0.000	Rechter Inselkortex	13
64, -22, 26	91	0.000	Rechter sekundär somatosensorischer Kortex / parietales operculum OP1	40; 43
-62, -20, 14	141	0.000	Linker sekundär somatosensorischer Kortex / parietales operculum OP1	40; 43
2, -20, 28	137	0.000	Hinterer cingulärer Kortex	6
2, -28, 24		0.000	Hinterer cingulärer Kortex	6
12, -4, 0	53	0.000	Rechter Thalamus	
-40, -4, -4	52	0.000	Linker Inselkortex	21
2, 22, 20	32	0.002	Vorderer cingulärer Kortex	6; 33
-48, 42, 8	21	0.004	Linker unterer Frontallappen	45
Anschalteffekt bei unilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem linken Mastoid				
64, -24, 26	96	0.000	Rechter sekundär sensomotorischer Kortex, rechter unterer Parietallappen	40
42, 2, -2	52	0.000	Rechter Inselkortex	13

52, 6, 6	47	0.000	Rechter sekundär sensomotorischer Kortex	40
52, 8, 14		0.000	Linker unterer Frontallappen	44, 45
Anschalteffekt bei unilateraler Stimulation mit der Kathode auf dem rechten Mastoid				
-38, -18, 16	32	<b>p (FDR-korrigiert)</b>  0,011	Linker sekundär sensomotorischer Kortex, parietales operculum OP2	40; 43
Alle Anschalteffekte gleichzeitig und in gleicher Wichtung				
42, 4, -12	372	0.000	Rechter Inselkortex	13
40, 4, 8		0.000	Rechter Inselkortex, rechtes operculum	
40, -10, -10		0.000	Rechter Inselkortex	
64, -24, 28	103	0.000	Rechter unterer Parietallappen	22
62, -30, 18		0.000	Rechter unterer Parietallappen	22
-38, 2, -18	274	0.000	Linker Inselkortex	21
-40, -4, -2		0.000	Linker Inselkortex	21
-41, -12, 12	163	0.000	Linker sekundär sensomotorischer Kortex, parietales operculum OP3	40; 43
-46, -20, 16		0.000	Linker sekundär sensomotorischer Kortex, parietales operculum OP1	40; 43
-56, -24, 14		0.000	Linker sekundär sensomotorischer Kortex, parietales operculum OP1	40; 43
54, -12, 12	118	0.000	Rechter sekundär sensomotorischer Kortex, parietales operculum OP4	40
62, -18, 12		0.000	Rechter sekundär sensomotorischer Kortex, parietales operculum OP1	40
10, -4, 0	31	0,004	Rechter Thalamus	
Bilaterale versus unilaterale Stimulation nach links Bilaterale versus unilaterale Stimulation nach rechts Unilaterale Stimulation mit der Anode auf dem linken Mastoid				

Unilaterale Stimulation mit der Anode auf dem rechten Mastoid				
			Jeweils keine signifikanten Aktivierungen bei FWE $p < 0.05$ oder FDR $p < 0,05$	

**Tabelle 1:** Signifikante Aktivierungscluster für die verschiedenen Anschalteffekte der GVS. Es werden nur Cluster mit > 15 Voxel Größe angezeigt. Die Nomenklatur der Hirnareale erfolgte an standardisierten Darstellungen (Juelich Histological Atlas und Harvard-Oxford Cortical / Subcortical Structural Atlas in der FSL Toolbox)

## 9.2 Checkliste zur fMRT-Untersuchung

Name: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

	Nein	Ja
Sind Sie Träger eines Herzschrittmachers?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wurden Sie schon einmal am Kopf operiert? Wenn ja, wann und weshalb: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie in Ihrem Körper Metallteile? z.B. Zahnsperre, Metallplatte, Hörgerät, Gelenkprothese, Gefäßstents oder Metallclips, Kupferspirale, Granatsplitter, Piercings, sonstige (Wenn ja, bitte markieren)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie beruflich mit Metallverarbeitung zu tun?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie eine Tätowierung oder permanentes Make-up?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leiden Sie unter Platzangst?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ist eine Schwangerschaft zu 100% auszuschließen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie schon einmal epileptische Anfälle? Gegebenenfalls wann und wie häufig: _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nehmen Sie derzeit Medikamente? Wenn Ja, bitte auflisten: _____ _____		



### 9.3 Untersuchungsbogen zur Händigkeit

Patient:

Name, Vorname

Geburtsdatum

Untersucher

Untersuchungsdatum

Handpräferenz:

Links

Rechts

1. Werfen
2. Mit einer Schere schneiden
3. Kämmen
4. Zähne putzen
5. Mit einem Messer schneiden (ohne Gabel)
6. Mit einem Löffel essen
7. Hämmern
8. Schrauben mit einem Schraubendreher (-zieher)
9. Zündholz anstreichen
10. Einfädeln (Faden auf die Nadel zubewegen)

Summe ?

Lateralitätsquotient  $LQ = 100 * (( ?R - ?L ) / ( ?R + ?L ))$

Auswahl von 10 Fragen (Salmaso und Longoni, Cortex 21:533-549, 1985) aus den von Oldfield vorgeschlagenen 20 Fragen des 'Handedness Inventory' (Oldfield, Neuropsychologia 9: 97-113, 1971)

## 9.4 Untersuchungsprotokoll GVS in der fMRT

Probanden-ID	
Name, Vorname:	
Geburtsdatum:	
Händigkeit:	
Anschrift:	
Fon:	

Untersuchungsdatum/Uhrzeit:	
Untersucher:	
Tar-File:	
Patient-ID: (von der Hauptkonsole)	

<b>Stromstärke (mA):</b>	
--------------------------	--

Serie	Sequenz	Logfile-Code
1	Localizer	

Bemerkungen:

## **10 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützt und motiviert haben.

Frau Prof. Dr. Marianne Dieterich möchte ich für die Möglichkeit danken, an der Klinik zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Sandra Becker-Bense sowie Herr Dr. Rainer Bögle für ihre ausdauernde Unterstützung.

Ganz herzlich möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben und mir immer zur Seite stehen.

Abschließend gebührt meiner lieben Ehefrau sowie meinem Bruder großer Dank dafür, dass sie immer für mich da sind.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

Schmidt, Robert 25.11.1986

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

*Untersuchung kortikaler Aktivierungen in der funktionellen Kernspintomographie  
während galvanischer vestibulärer Stimulation*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 08.02.2018

Unterschrift Doktorand  
Robert Schmidt